

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ BAKIRKÖY BÖLGESİ GENEL SEKRETERLİĞİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

SIÇANLARDA KRONİK PAROKSETİN TEDAVİSİNİN
PENİL NİTRİK OKSİT SENTAZ DÜZEYLERİNE
ETKİSİNİN, PAROKSETİN + TADALAFİL TEDAVİSİYLE
KARŞILAŞTIRILMASI

ÜROLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ABDULLAH GÜL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ATILLA SEMERCİÖZ

İSTANBUL – 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ŞEKİL DİZİNİ	VII
TABLO DİZİNİ	VIII
RESİM DİZİNİ	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT	XII
1) GİRİŞ VE AMAÇ	1
2) GENEL BİLGİLER	3
2.1. Penis	3
2.1.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi	3
2.1.2. Penisin Kan Akımı	5
2.1.3. Penisin İnnervasyonu	8
2.1.3.1. Somatosensoryel İnnervasyon.....	8
2.1.3.2. Otonom İnnervasyon	8
2.1.3.3. Ereksiyonun Supraspinal Seviyede Kontrolü	9
2.2. Ereksiyon ve Tipleri	9
2.2.1. Ereksiyonun Fizyolojisi	10

2.2.2. Ereksiyonun Nörofizyolojisi	12
2.3. Erektıl Disfonksiyon	15
2.3.1. Epidemiyoloji	15
2.3.2. Etyoloji	16
2.3.3. Erektıl Disfonksiyonda Tanı Yöntemleri	20
2.3.3.1. Temel Değerlendirme	20
2.3.3.2. Özel Tanısal Testler	21
2.3.4. Erektıl Disfonksiyonun Tedavisi	23
2.3.4.1. Psikoseksüel Danışmanlık	23
2.3.4.2. Medikal tedaviler	24
2.3.4.3. Vakum cihazları	31
2.3.4.4. Cerrahi Tedaviler	32
3) GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4) BULGULAR.....	35
5) TARTIŞMA.....	49
6) SONUÇ.....	51
7) KAYNAKLAR	52

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren, mesleki tecrübesi ve etik değerleriyle bana örnek olan, öğrencisi olmaktan her zaman büyük gurur duyduğum, değerli hocalarım Prof.Dr.Atilla Semerciöz'e, Doç.Dr.Murat Binbay'a ve DoçDr. Engin Kandıralı'ya,

Beraber olduğumuz süre boyunca, benden tüm bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi her zaman çok şanslı hissettiğim DoçDr. Ege Can Şerefoğlu, Op.Dr. Ömer Onur Çakır, Op. Dr. Serdar Aykan, Op. Dr. Namık Kemal Hatipoğlu, Op.Dr. Murat Tüken, Op.Dr. Emrah Yürük ve Op.Dr. Murat Dinçer'e,

Tez çalışmamın başından sonuna kadar, her türlü yardımına sevencenlikle koşan Prof. Dr. Levent Kabasakal'a ve Uzm. Dr. Serdar Altınay'a,

Bu zorlu eğitim sürecinde beraber yol aldığım, sevincimi, üzüntümü paylaştığım bütün asistan arkadaşlarıma,

Gerek serviste, gerek ameliyathane ve poliklinikte uyumlu ve sevgi dolu çalışmalarından dolayı tüm hemşire ve yardımcı personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmem için her türlü fedakarlığı yapan, üzerimde büyük emeği olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen çok sevdiğim annem, babam ve kardeşime,

Uzmanlık eğitimim boyunca, sabır ve desteğini bir an bile esirgemeyen sevgili eşime ve hiçbir sebebe ihtiyaç duymadan sevgili çocuklarıma,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Abdullah Gül

Şubat 2015 / İstanbul

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AUC: Eğri Altında Kalan Alan

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

DAG: Dia ğil Gliserol

DICC: Dinamik İnfüzyon Kavernozografi

ED: Erektıl Disfonksiyon

EDH: End Diastolik Hız

EFS: Elektriksel Alan Stim üasyonu

ELİSA: Enzim Bağımlı İmmunosorbent İnceleme

eNOS: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GABA: Gamma Aminob ütirik Asit

ICP: İtrakavernozal Basınç

İIEF: Uluslararası Erektıl İşlev Formu

IP3: İnozitol Trifosfat

iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

L-NAME: L-NG-Nitroarginine Methyl Ester

MAO: Monoamin Oksidaz

MLCK: Miyozin Hafif Zincir Kinaz

MMAS: Massachusetts Male Aging Study

MPOA: Medial Preoptik Alan

NADPH: Nikotinamid Adenin Din ükleotit Fosfat

NANC: Nonadrenerjik Nonkolinerjik

nNOS: N öronal Nitrik Oksit Sentaz

NPT: Nokt ürnal Penil T ümesans

ODT: Orodispersible Tablet

PBS: Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi

PDE: Fosfodiesteraz

PLC: Fosfolipaz C

PSH: Pik Sistolik Hız

PVN: Paraventriküler Nükleus

RI: Rezistif İndeks

SEP: Sexual Encounter Profile

SH: Standart hata

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

USD: Amerikan Doları

VİP: Vazoaktif İntestinal Peptid

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1: Penisin uzunlamasına kesiti

Şekil-2: Penisin orta bölümlerinden enine kesiti

Şekil-3: Penisin arteriyel beslenmesi

Şekil-4: Penisin venöz drenajı

Şekil-5: Ereksiyonun moleküler mekanizması

Şekil-6: Korpus kavernozumdaki xNOS enzimlerinin herbirinin immünohistokimyasal analizleri

Şekil-7: Sinir dokusundaki xNOS enzimlerinin herbirinin immünohistokimyasal analizleri

Şekil-8: Üretra dokusundaki xNOS enzimlerinin herbirinin immünohistokimyasal analizleri

Şekil-9: Korpus kavernozumdaki xNOS enzimlerinin herbirinin ELİSA analizleri

TABLO DİZİNİ

Tablo-1: Penisi oluşturan yapıların fonksiyonu

Tablo-2: PDE5 inhibitörünün farmakokinetik özellikleri

Tablo-3: Klasik PDE5 inhibitörlerinin başlıca yan etkileri

Tablo-4: xNOS korpus kavernozum histoloji değerleri

Tablo-5: Korpus kavernozumda xNOS skorlarının ortalama değerleri

Tablo-6: Korpus kavernozumda xNOS grup veri değerlerin karşılaştırılması

Tablo-7: xNOS sinir dokusu histoloji değerleri

Tablo-8: Sinir dokusunda xNOS skorlarının ortalama değerleri

Tablo-9: Sinir dokusunda xNOS grup veri değerlerin karşılaştırılması

Tablo-10: xNOS üretra dokusunda histoloji değerleri

Tablo-11: Üretrada xNOS skorlarının ortalama değerleri

Tablo-12: Üretra dokusunda xNOS grup veri değerlerin karşılaştırılması

Tablo-13: Gruplar arasında xNOS ELİSA verilerinin ortalama değerleri

Tablo-14: Korpus kavernozumda xNOS grup veri değerlerin karşılaştırılması

RESİM DİZİNİ

- Resim 1. Kontrol grubunda korpus kavernozumda nNOS boyanması (x400)
- Resim 2. Kontrol grubunda korpus kavernozumda eNOS boyanması (x200)
- Resim 3. Kontrol grubunda korpus kavernozumda iNOS boyanması (x200)
- Resim 4. Paroksetin grubunda korpus kavernozumda nNOS boyanması (x400)
- Resim 5. Paroksetin grubunda korpus kavernozumda eNOS boyanması (x200)
- Resim 6. Paroksetin grubunda korpus kavernozumda iNOS boyanması (x200)
- Resim 7. Tadalafil + Paroksetin grubunda korpus kavernozumda nNOS boyanması (x400)
- Resim 8. Tadalafil + Paroksetin grubunda korpus kavernozumda eNOS boyanması (x200)
- Resim 9. Tadalafil + Paroksetin grubunda korpus kavernozumda iNOS boyanması (x200)
- Resim 10. Kontrol grubunda sinir dokusunda nNOS boyanması (x200)
- Resim 11. Kontrol grubunda sinir dokusunda eNOS boyanması izlenmiyor (x200)
- Resim 12. Kontrol grubunda sinir dokusunda iNOS boyanması görülüyor (x200)
- Resim 13. Paroksetin grubunda sinir dokusunda nNOS boyanması (x200)
- Resim 14. Paroksetin grubunda sinir dokusunda eNOS boyanması izlenmiyor (x200)
- Resim 15. Paroksetin grubunda sinir dokusunda iNOS boyanması görülüyor (x200)
- Resim 16. Tadalafil + Paroksetin grubunda sinir dokusunda nNOS boyanması (x200)
- Resim 17. Tadalafil + Paroksetin grubunda sinir dokusunda eNOS boyanması izlenmiyor (x200)
- Resim 18. Tadalafil + Paroksetin grubunda iNOS boyanması (x200)
- Resim 19. Kontrol grubunda üretrada nNOS boyanması (x200)
- Resim 20. Kontrol grubunda üretrada eNOS boyanması (x200)
- Resim 21. Kontrol grubunda üretrada iNOS boyanması (x200)

Resim 22. Paroksetin grubunda üretrada nNOS boyanması (x200)

Resim 23. Paroksetin grubunda üretrada eNOS boyanması (x200)

Resim 24. Paroksetin grubunda üretrada iNOS boyanması (x200)

Resim 25. Tadalafil + Paroksetin grubunda üretrada nNOS boyanması (x200)

Resim 26. Tadalafil + Paroksetin grubunda üretrada eNOS boyanması (x40)

Resim 27. Tadalafil + Paroksetin grubunda üretrada iNOS boyanması (x200)



ÖZET

Giriş: Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) kullanımı, erektil disfonksiyon (ED) ile yüksek derecede ilişkilidir. Paroksetin, bazı hayvan çalışmalarında NOS aktivitesini inhibe ederek erektil fonksiyonu bozduğu gösterilmiş, sıklıkla kullanılan bir SSRI'dır. PDE5 inhibitörü olan tadalafil, cGMP' nin yıkılmasını engelleyerek NO aracılığıyla penil trabeküler düz kas relaksasyonunu sağlayan kaskadı güçlendirir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, kronik paroksetin tedavisi verilen sıçanlardaki penil NOS düzeylerinin, tadalafille kombine kullanımında olan değişiklikleri belirlemektir.

Yöntem: 30 adet Sprague-Dawley ırkı sıçan kontrol (K), paroksetin (P) ve paroksetin + tadalafil (P+T) olarak 3 gruba ayrıldı. P'ye 20 mg/kg/gün paroksetin, P+T'ye ise 20 mg/kg/gün paroksetin'e ek olarak 5 mg/kg/gün tadalafil gavaj yöntemiyle verildi. 28 günlük tedavi sonunda sıçanlar anestezi altında sakrifiye edildi ve penis çıkarıldı. Penisin 2/3'lük proksimal kısmı ELİSA için, 1/3'lük distal kısmı immunohistokimyasal analiz için ikiye ayrıldı. NOS değerleri ELİSA yönteminde, 100 ml homojenatlar kullanılarak 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile; immunohistokimyasal analizde ise lizin kaplı lamlara fiske edilmiş dokular nNOS, iNOS ve eNOS antikolarıyla boyanarak çalışıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: nNOS düzeyleri P'de, her iki yöntemle de K'ya göre azaldı ($p<0,001$). Tadalafille paroksetin kombine kullanımında nNOS düzeyleri ELİSA yönteminde paroksetine göre yüksek saptandı ($p<0,001$). Immunohistokimyasal analizde, nNOS düzeyleri P+T grubunda P grubuna göre daha yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Paroksetin grubunda eNOS düzeyleri ELİSA'da yüksek saptanırken, immunohistokimyasal analizde düşük saptandı.

Sonuç: Bu çalışma paroksetin tedavisinin nNOS düzeylerini düşürdüğü, aynı zamanda eNOS ve iNOS düzeylerini de etkilediği saptandı. Günlük tadalafilin, paroksetinle kombine kullanıldığında ise penil nNOS düzeylerini koruduğu gösterildi. Bu sonuçları doğrulamak için gerek in vivo gerek in vitro ileri çalışmalar gerekmektedir birlikte, paroksetin tedavisi altında ED gelişen hastalara tadalafil tedavisi eklenebileceği sonucu çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Selektif serotonin geri alım inhibitörü; Erektile disfonksiyon; Nitrik oksit; Fosfodiesteraz inhibitörü

ABSTRACT

Introduction: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are associated with erectile dysfunction (ED). Paroxetine is a commonly prescribed SSRI which has been shown to impair erectile function via inhibition of nitric oxide synthase (NOS) activity in animal models. NO is the key mediator of penile erection and tadalafil is a phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor that potentiates NO-mediated responses in isolated trabecular smooth muscle and penile erection. The purpose of this study is to evaluate the impact of tadalafil treatment on penile NOS levels of rats which were treated with chronic paroxetine.

Methods: A total of 30 male Sprague-Dawley rats were divided into 3 groups. K (n=10) served as the control group. P (n=10) received paroxetine 20 mg/kg/day p.o. whereas rats in P+T (n=10) received tadalafil 5 mg/kg/day p.o. in addition to paroxetine treatment. After 28 days of treatment, the rats were sacrificed and the penile tissues were harvested for analysis. The proximal part of penil tissue is allocated for ELISA and the distal part is spared for immunohistochemistry. NOS levels were evaluated with commercial ELISA kits at 450 nm wave-length with a spectrophotometer by using 100 ml homogenate. Tissues, which were fixed in lizin coated lames, were processed with nNOS, iNOS and eNOS antibodies for immunohistochemical evaluation. Statistical differences were determined and p value <0.05 was considered to be significant.

Results: The nNOS levels were significantly decreased in the P compared to the K ($P < 0.001$) in both technique. Rats in P+T had significantly higher nNOS levels compared with P ($P < 0.001$) in ELISA. Immunoreactivity of nNOS in P+T was higher compared with P but it was not statistically significant. Although eNOS levels in the P found to be decreased in the immunohistochemical analysis, ELISA revealed increased levels in the same group.

Conclusion: The findings of this study demonstrated that paroxetine treatment decreases nNOS levels and effects both eNOS and iNOS levels. However, daily tadalafil treatment preserves penile neuronal nitric oxide synthase levels in paroxetine administered rats. Tadalafil treatment may be offered to men who complain about ED under paroxetine treatment. Further clinical studies are required to confirm these assertions.

Keywords: Selective serotonin reuptake inhibitor; Erectile dysfunction; Nitric oxide; Phosphodiesterase inhibitor

1 - GİRİŞ ve AMAÇ

ED, bir erkeğin tatminkar bir cinsel birleşme için yeterli ereksiyonu başlatma veya sürdürme yeteneğinin sürekli veya tekrarlayan aralıklarla kaybetmesi olarak tanımlanır (1).

ED prevalansına ilişkin literatürde 40 yaş altı için %1-10, 40-49 yaş arası %2- 15, 50-59 yaş arası % 23- 89, 60-69 yaş arası %20-40, 70-80 yaş arası %50-100 prevalans değerleri bildirilmiştir. Toplam prevalans ise %10 ile %20 arasında değişmektedir. Bu çalışmalarda bilgi toplama yöntemlerinin ve toplumun örneklenen kesiminin farklılığı, araştırmada kullanılan araçların ve kabul edilen erektil disfonksiyon tanımlarının farklı olması, bildirilen verilerin de farklı olmasına yol açmıştır (2, 3). Bayraktar ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ED prevalansı Türkiye’de %66,5 olarak tespit edilmiş olup, Akkuş ve ark.’nın çalışmasına yakın bir değer bulunmuştur (4).

SSRI’lar, depresyon ve diğer psikiatrik bozuklukların tedavisinde sıklıkla kullanılan faydalı ajanlardır. Bu ajanlarla tedavi, insidansı % 50’nin üzerine çıkan seksüel disfonksiyonla yüksek derecede ilişkilidir (5). SSRI ilişkili seksüel disfonksiyon, erkek ve kadınları etkileyen ve ilaca ara verildiğinde yan etkisi ortadan kalkan orgazm gecikmesi, anorgazmi, ejakülasyonda gecikme ve impotans gibi etkileri içerir (6, 7). SSRI tedavisi sonrası erkek hastaların % 40’dan fazlasını değişik seviyelerde etkileyen erektil disfonksiyonun mekanizması tam olarak bilinmemektedir (8). Bu yan etkileri farklı yollardan oluşturabilmektedirler (9).

Paroksetin çok sık kullanılan ve erektil disfonksiyonu indükleyen bir SSRI’dır (5, 6). Paroksetinin in vivo ve in vitro çalışmalarda nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (10).

1970’lerden önce ereksiyon problemleri daha çok psikososyal terapiler ve hormonal ajanlar ile tedavi edilmeye çalışılmışken, zamanla penil protez ve revaskularizasyon cerrahileri, vasküler etiyojinin aydınlatılmasını takiben oral ve intraüretral farmakoterapilerin gelişmesi ile tedavi çeşitliliği ve hasta tatmini artmıştır. Bu nedenle erektil disfonksiyon tanı algoritması daha sistemik bir klinik değerlendirme haline gelmiştir.

Eretil disfonksiyon (ED) tedavisinde PDE5 inhibitörleri ilk basamak tedavi olarak yerini almaktadır. PDE5 enzimi, korpus kavernozum düz kaslarında siklik guanozin monofosfatı (cGMP) yıkmaktadır. PDE5 inhibisyonu cGMP yıkımını engelleyerek dokuda NO ilişkili korpus kavernozum kan akımını artırmakta, düz kas gevşemesi ve vazodilatasyona yol a çarak ereksiyon sağlamaktadır.

Tadalafil, 5 mg'lık formuyla günlük kullanıma elverişli olan tek klasik tip PDE5 inhibitörüdür. Biz bu çalışmamızda, ratlarda kronik paroksetin kullanımının penil NOS düzeylerine olan etkisini, tadalafille kombine kullanımındaki değışikliklerle karşılaştırmayı planladık.



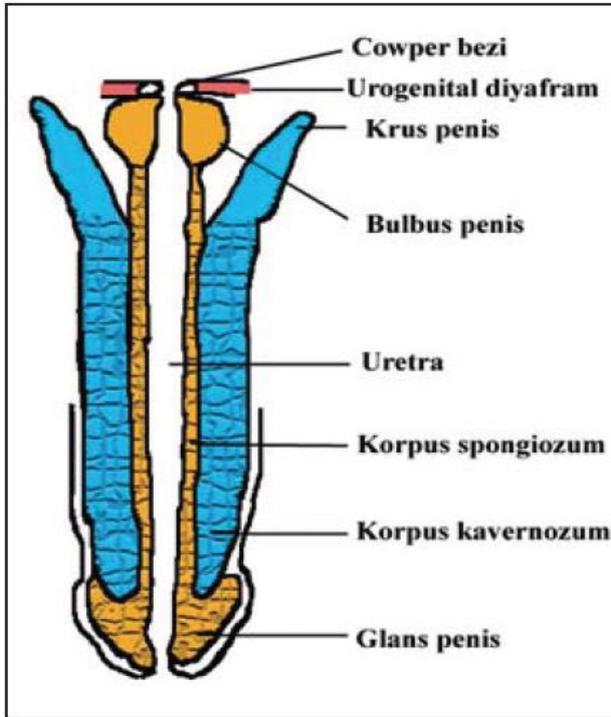
2 - GENEL BİLGİLER

2.1. Penis

Penisin ereksiyonu; psikolojik ve hormonal durumun da etkilediği, sinir sistemi ile lokal faktörler arasında nörovasküler etkileşimler sonucunda gelişen hemodinamik bir olaydır. Nörotransmitterler ve vazoaaktif ajanlardan gelen sayısız biyokimyasal ve fizyolojik sinyaller ereksiyonu etkiler (11). Ereksiyonu anlamak için penisin fonksiyonel anatomisi, kanlanması ve sinirsel uyarısına göz atmak gerekir.

2.1.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi

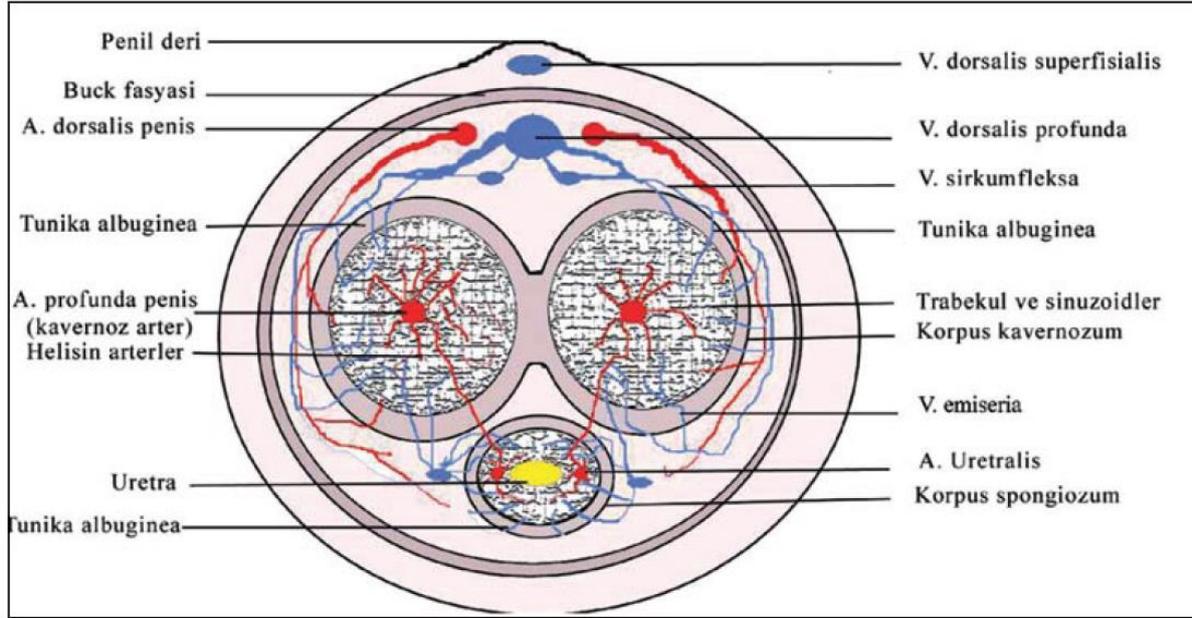
Peniste ereksiyon, bir çift korpus kavernozum ve bir adet korpus spongiozum adı verilen silindirik yapıların kanla dolmasıyla gerçekleşir. Proksimalde ucu kapalı bir şekilde krus penis olarak başlayan süngerimsi korpus kavernozumlar, kısa bir mesafe sonrasında birbirine yaklaşır ve birbirine yapışık iki ayrı kompartıman olarak devam eder. En distal bölümde korpus kavernozumlar arasında septum bulunmaz ve bu sayede iki korpus, tek bir bölüm gibi fonksiyon görür. Krus penis bölümleri çizgili kas olan m.ishiokavernoza ile sarıdır ve bu kas tuber ossis ishiye tutunarak erekte penis için destek noktası oluşturur. İshiokavernoza kas ereksiyon esnasında rijiditeye de katkıda bulunur. Ventralde tek olarak bulunan korpus spongiozum glans penis olarak sonlanır ve ortasından üretra geçer (Şekil-1) (12).



Şekil-1: Penisin uzunlamasına kesiti .

Glans peniste fiziksel uyarıya duyarlı dokunma reseptörü yoğunluğu fazladır. Proksimalde bulbus penis olarak başlayan korpus spongiozum bir çizgili kas olan m.bulbokavernozusla sarılmış ve ürogenital diyaframa tutunmuştur. Bu kas ejakülasyon esnasında semen atılımına yardımcı olur.

Penisin erektil dokularını içeren orta bölümlerinden enine kesit alınacak olursa (Şekil-2) en dıştan içe doğru penis derisi, Camper fasyası, süperfisyal tabaka (Penil Dartos), Tela subfasyalis (Eberth), Buck fasyası, tunika albuginea görülür (12).



Şekil 2: Penisin orta bölümlerinden enine kesitte görülebilecek yapılar.

Ereksiyon açısından en önemli olan tabakalar birbirine sıkıca yapışık olan Buck fasyası ve tunika albugineadır. Buck fasyası tüm korpusların etrafını sararken, iki tabakalı tunika albuginea her bir korpusu ayrı ayrı sarar. Buck fasyası, proksimalde simfizis pubise yapışan suspensatuar ligamentin devamıdır ve bu ligament erekte penisin pozisyonu için önemlidir. Tunika albuginea ile Buck fasyası arasında penisin dorsal arterleri, derin dorsal ve sirkumfleks venler ile n.dorsalis penis bulunur ve ereksiyonda bu aralıkta sıkışan venler veno-oklusif mekanizmayı oluşturur. İçinden, sıkıştığında rijiditeyi artırıcı perforan venler geçen tunika albuginea kollajenden zengin bir yapı olup, içte sirküler dışta longitudinal tabakalardan oluşur. Tunika albuginea, korpusların içine doğru septal uzantılarla düz kaslar, fibröz ve elastik liflerle döşeli sinüzoidal trabekülleri oluşturur. Korpus spongiozumu saran tunika albuginea daha incedir ve glansta tunika albuginea bulunmaz (13, 14).

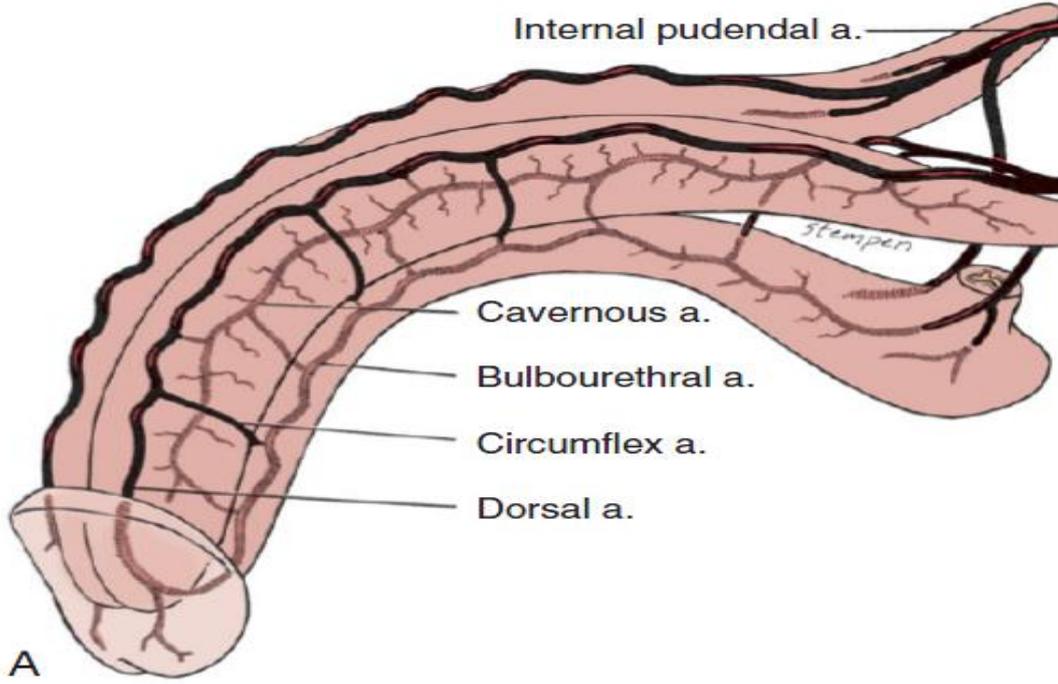
Penisi oluşturan yapıların fonksiyonu Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Penisi oluşturan yapıların fonksiyonu

Korpus kavernozumlar	Korpus spongiozum ve glansı destekler
Tunica albuginea	Erektile dokuyu sarar ve korur, kavernoöz cisimlerin sertliğini sağlar, venookluziv mekanizmaya katılır
Düz kas	Sinüzoidlere kan girişini ve çıkışını sağlar
İskiokavernöz kaslar	Ereksiyonu hızlandırmak için kanı distale pompalar. Rijit ereksiyon fazında ek penil sertlik sağlar
Bulbokavernöz kaslar	Semenin atılmasına yardımcı olur
Korpus spongiozum	Semenin üretradan atılmasına izin veren basınçta, dar bir boşluk sağlar
Glans	Penisin kadın organlarındaki etkisini azaltan bir yastık görevi görür

2.1.2. Penisin Kan Akımı

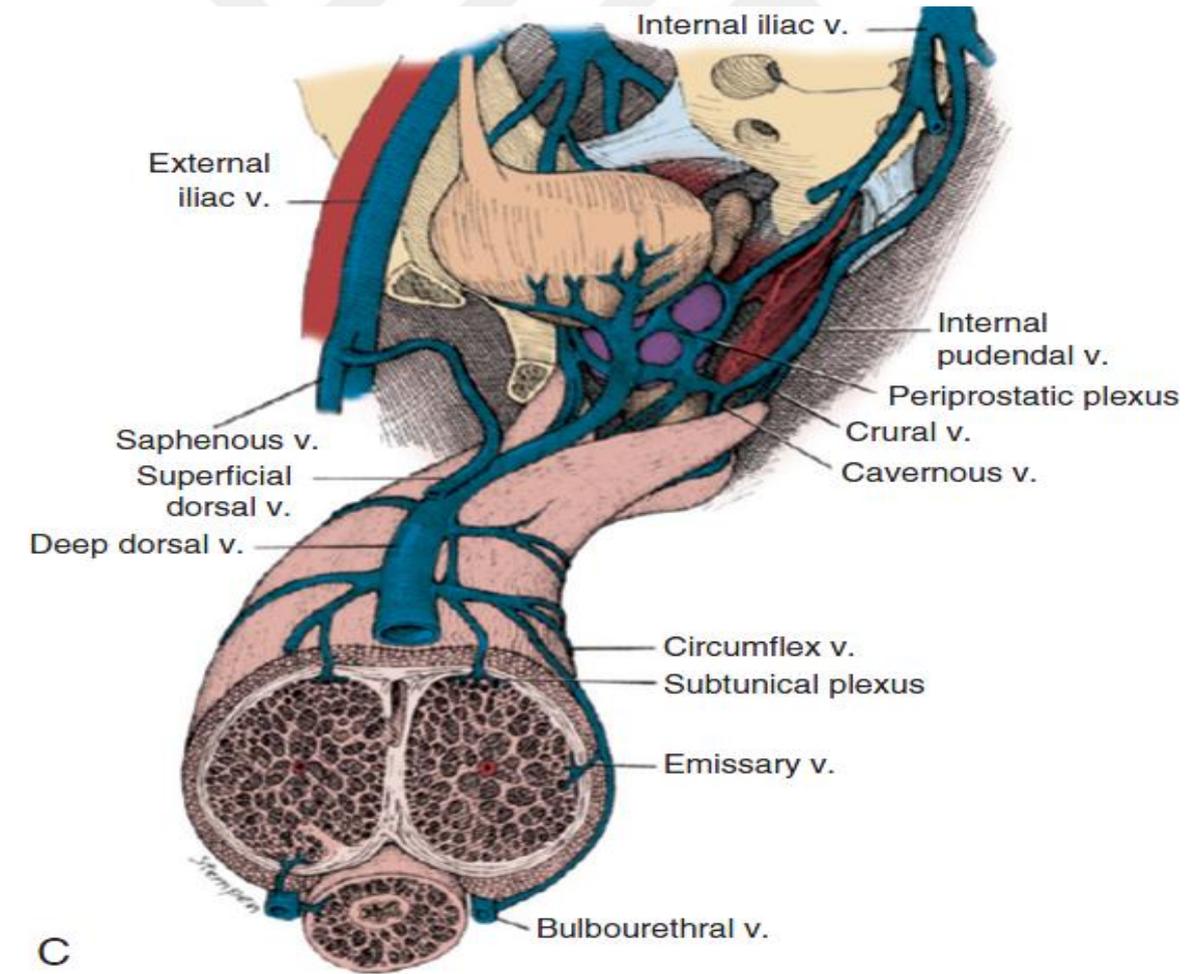
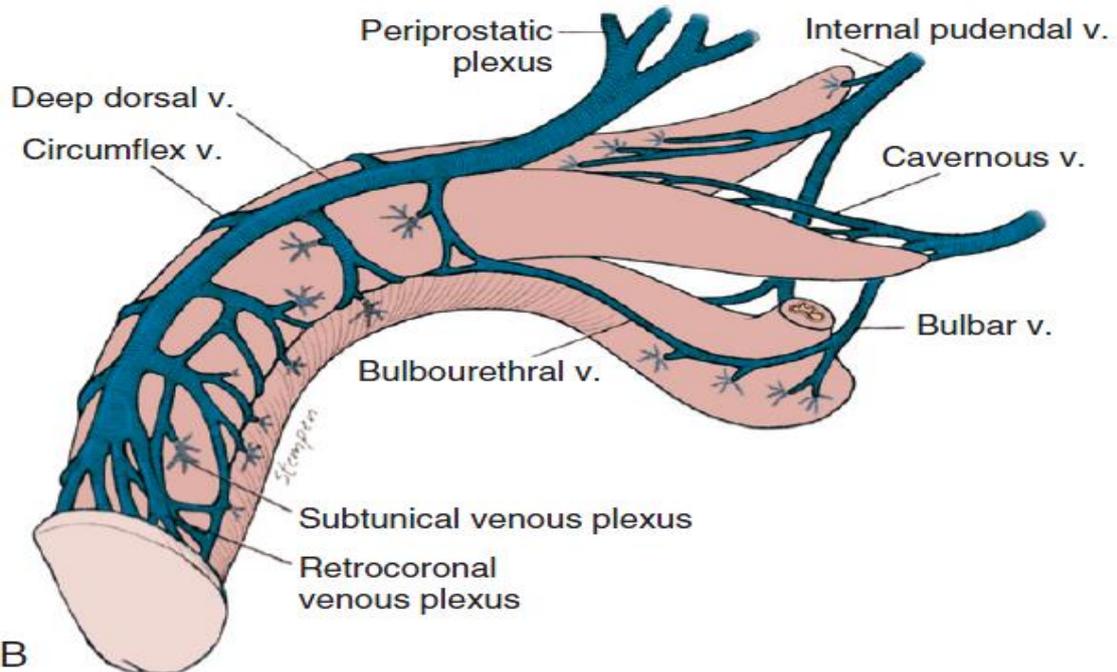
Penisin kanlanması bilateraldir ve hipogastrik arterden ayrılan internal pudental arterin bir dalı olan penil arter tarafından sağlanır. Pelvis tabanında ürogenital diyaframda dallanan penil arterin a.dorsalis penis, a.profunda penis (a. kavernozus) ve a.bulbo üretralis olmak üzere 3 dalı vardır (Şekil-3) (15).



Şekil-3. Penisin arteriyel beslenmesi

Dorsal arterler distal yönde, derin dorsal ven ve penisin dorsal sinirleri arasında ve Buck fasyasının altında uzanırlar. Ereksiyonda özellikle glansın kanla dolmasında ve penis derisinin beslenmesinde görev alırlar. Ayrıca kavernoöz arterlerle yer yer anastomozlar yaparlar. Krus kavernoözdan korpus kavernoözumlara giren kavernoöz arter gittikçe incilir ve helisin artere dönüşerek arteriyel sinüzoidlere açılır. Sinüzoidal boşluklar düz kas, endotel ve kollajen liflerle döşelidir ve ereksiyonda içi kanla dolar. Üretral arter korpus spongiozumu ve glansı beslerken, bulbar arterler bulbus penis ve Cowper bezini besler (16).

Penisin distal ve orta bölümlerinde, kavernoöz sinüzoidlerdeki kanı toplayan venüller, birleşip v.emisseria olarak tunika albugineayı delip geçer ve v.sirkumfleksayı oluştururlar. Vena sirkumfleksalar dorsale doğru gittikçe genişleyip birleşerek v.dorsalis profundaya dökülür. Bu derin venlerde periprostatik pleksusa açılır. Vena dorsalis süperfisiyalis, glans penisin ve derinin venöz kanını toplayarak eksternal pudendal venaya dökülürler. Proksimal peniste ise v.emisserialar kavernoöz vene boşalıp bulbusta periüretral venlerle birlikte internal pudendal veni oluştururlar (Şekil-4) (15).



Şekil-4: Penisin venöz drenajı.

2.1.3. Penisin İnnervasyonu

Penis, sempatik ve parasempatik bölümlerden oluşan otonom sinirler ile somatosensoryel sinirler tarafından innerve edilir.

2.1.3.1. Somatosensoryel İnnervasyon

Aferent somatik innervasyonla penisin özellikle glansı ile korpuslardaki reseptörlerden alınan duyu sinyalleri, dorsal sinir aracılığıyla n.pudendalis, oradan da omuriliğin S2-S4 segmentlerinden giren spinal sinirlerle lumbosakral gri maddeye iletilir. Buradan çıkan lifler ise spinotalamik ve spinoretik üler yollarla talamus ve duyu korteksine iletilir.

Başlıca eferent somatik innervasyon m.ishiokavernozusa ve m.bulbokavernozusa doğrudur ve yine n.pudendalis ile iletilir. Bu sinirlerle olan uyarılar, krusları sıkıştırarak kan çıkışını engelleyip ereksiyonun rijiditesini artırmaya ve ritmik kasılmalarla ejakülata dışarıya fırlatılmasına yardım eder (17).

2.1.3.2. Otonom İnnervasyon

Parasempatik innervasyon ereksiyonda rol oynayan en önemli sistemdir. Bu sistemin uyarılması penis arteriollerinde vazodilatasyon yaparak ereksiyona neden olur. Parasempatik pregangliyonik lifler S2-S4 seviyelerindeki sakral segmentlerde intermediolateral hücre kolonundaki hücre gövdelerinden kaynaklanır ve pelvik sinirler içinde nervi erigentes adını alarak pelvik pleksusa katılır. Nervi erigentes sempatik hipogastrik sinirden de dallar alan pelvik pleksusta, postgangliyonik liflerle sinaps yapar. Buradan ayrılan parasempatik lifler kavernoöz sinir içinde seyrederek korpusları innerve eder. Kavernoöz sinirin bir dalı, korpus spongiosumun baş kısmını innerve ederken bir başka dalı korpus kavernoözuma girer. Kavernoöz sinirin bir başka dalı ise üretral sfinkteri innerve eder ve pudental arterle birlikte prostatın apeksine yakın seyrederek. Bu yüzden hem sinirsel hem de damarsal hasar vermemek için prostat ve pelvik cerrahilerde dikkatli olunmalıdır (11).

Sempatik lifler T10-L2 seviyesindeki segmentlerde intermediolateral hücre kolonundaki hücre gövdelerinden kaynaklanır. Bu liflerin bir kısmı, sempatik zincirde yaptığı sinapstan sonra hipogastrik sinir ile pelvik pleksusa ve oradan da kavernoöz sinire giriş yapar. Sempatik zincirden kaynaklanan bazı lifler ise n.pudendalis içinde penise girer. Sempatik tonus penisin sönük kalmasını sağlar ve ereksiyonu sonlandırır (17).

2.1.3.3. Ereksiyonun Supraspinal Seviyede Kontrolü

Beyinde ereksiyon için en önemli entegrasyon merkezleri hipokampus, hipotalamik paraventriküler nukleus (PVN) ve medial preoptik alandır (MPOA). Bu alanlardan, Onuf nukleusu olarak adlandırılan lumbosakral ereksiyon merkezlerine doğrudan inen lifler olduğu gösterilmiştir (18). Bu liflerden oksitosin ve vazopressin gibi nörotransmitterler salgılanır (19-21). Hayvan çalışmalarında beyin sapındaki lokus sereleusta bulunan adrenerjik nöronlardan da lumbosakral bölgedeki pudendal motor nöronlara inen yolaklar olduğu gösterilmiştir (22). Sıçan ve maymunlarda PVN ve MPOA'nın uyarılması ereksiyona neden olurken sıçanlarda PVN lezyonları ereksiyonu geciktirmiştir (20). Maymunlarda talamik mediyal dorsal nukleus, ventral tegmental alan, prekallozal singulat girus, subkallosal ve kaudat girusun uyarılması ereksiyon oluşturur (23).

Deney hayvanlarında PVN'ye oksitosin, glutamat, Nitrik oksit (NO) ve dopamin agonistleri verilmesi peniste ereksiyonu kolaylaştırmıştır (19, 24, 25). Serotoninin ereksiyona etkisine dair zıt sonuçlu çalışmalar vardır (26, 27). PVN'ye NOS inhibitörlerinin verilmesi dopamin ve oksitosinin oluşturduğu ereksiyonu baskılar. Gamma aminobütirik asit (GABA)'nın da merkezi sinir sistemine etki ederek ereksiyonu baskıladığı bildirilmiştir (28, 29).

2.2. Ereksiyon

Oluş şekline göre; refleksojenik, psikojenik ve nokturnal olmak üzere 3 farklı tipte ereksiyon görülebilir (12):

a) Refleks Ereksiyonlar:

Genital bölgedeki mekano-reseptörlerinin uyarılmasıyla refleksojenik ereksiyon gerçekleşir. Penisin dorsal siniriyle iletilen bu uyarının yanı sıra bazen üretrit, orşit, prostatit gibi durumlarda da refleksojenik ereksiyon görülebilir. Bu uyarılar omurilik seviyesinde entegre edilerek parasempatik liflere sahip nervi erigentese, oradan da pelvik pleksus aracılığıyla kavernöz sinire iletilir ve ereksiyon gerçekleşir. N. Pudendalisin somatik liflerinin uyarılması da bulbokavernöz ve ishiokavernöz kasların kasılmasını sağlayarak rijiditeyi destekler. Refleks ereksiyon, omurilik seviyesinde entegre edildiği için üst merkezlerle bağlantı kesilse bile gerçekleşebilir.

b) Psikojenik Ereksiyonlar:

Görsel, işitsel hatta kokusal bir uyarı ya da erotik hayaller merkezi sinir sistemindeki cinsel uyarı merkezlerinde aktivasyona neden olur. Bu merkezlerden aşağı inen yollardan salgılanan nörotransmitterlerden özellikle dopamin ve NO, lumbosakral omurilikteki ereksiyon merkezlerini etkiler. Bu sinyaller parasempatik sinirlerle korpus kavernoza iletilerek ereksiyon gerçekleşir. Sempatik liflerin de psikojenik ereksiyonda rolü olduğuna dair çalışmalar vardır. Lumbosakral ereksiyon merkezlerine doğru inen yollardaki bir omurilik ya da beyin hasarı psikojenik ereksiyonu ortadan kaldırır.

c) Nokturnal Ereksiyonlar:

Uykudayken daha aktif olan parasempatik sistemin etkisiyle, REM uykusunda ereksiyon gerçekleşir. Eğer uyanma bu döneme rastlarsa sabah sertliği de denilen ereksiyon görülür. Özellikle gençlik yıllarında rüyaların da eşlik ettiği bu aktivite bazen ejakülasyona neden olabilir. Nokturnal ereksiyonun gerçekleştiği andaki rüyalar her zaman erotik içerikli değildir. Ergenliğin başlangıcında gece boyunca yaklaşık 4-6 defa görülen bu olay, ilerleyen yaşla birlikte 70'li yaşlarda azalır. Nokturnal ereksiyonun mesane doluluğuyla doğrudan ilişkisi gösterilememiştir. Nokturnal penil tımesans testi, organik ve psikojenik erektil disfonksiyon ayırıcı tanısında kullanılır.

2.2.1. Ereksiyonun Fizyolojisi

Gevşek durumdaki peniste arter, arteriol ve trabeküler düz kaslar kasılı durumdadır ve penisin kanlanması sadece beslenmesine yetecek kadardır. Penisteki ereksiyon kavernoza sinirlerin aktivasyonu sonucu salgılanan nörotransmitterler ve endotelden salgılanan lokal faktörlerin etkisiyle kavernoza ve spongiöz yapılarıdaki düz kasların gevşemesi sonucu sinüzoidlerin içine hızla kan dolmasıyla başlar. Dolan kanın etkisiyle şişen kavernoza ve spongiöz korpuslar özellikle emisser venleri sıkıştırarak tıkamaları sonucu dışarıya kan akımı neredeyse durur. Bu süreçlerin sonunda olaylar tersine dönerek ereksiyon ortadan kalkar. Ereksiyon latent (dolum), tımesans, tam ereksiyon, rijid ereksiyon, detümesans adı verilen 5 evrede gerçekleşir:

a) Latent (Dolum) Evresi

Kavernöz direncin düşmesiyle kan akımının arttığı fakat intrakavernöz basıncın kısmen sabit kaldığı, penis boyunun uzadığı evredir.

b) Tümesans Evresi

Bu evrede penise gelen kan, genişleyen sinüzoidlere hızla dolarken subtunikal venler tunika albuginea'ya doğru itilirler ve sinüsoidler arasında sıkışarak kapanmaya başlarlar. Emitter venlerin tunika albuginea katmanları arasında sıkışmasıyla rijidite biraz daha artar ve intrakorporal basınç yükselir.

c) Tam Ereksiyon Evresi

Cinsel uyarının devamıyla penis maksimum boya ulaşır ve pulsatil kan akımı görülür. Bu evrede intrakavernöz basınç yaklaşık olarak 100 mmHg' dır.

d) Rijid Ereksiyon Evresi

Cinsel aktivitenin artmasıyla bulbokavernöz refleks başlar. Refleks sonucu ishiokavernöz kaslar kasılarak, kanla dolu korpus kavernozumun kaidesini sıkıştırır. Bu evrede penise kan girişi çok azken kan çıkışı yok gibidir. Kavernöz kan basıncı sistemik kan basıncının üstüne çıkıp, peniste sertliği iyice artırır.

e) Detümesans Evresi

Cinsel uyarının bitmesi ya da ejakülasyon, kavernoöz basıncın düşmesine ve venöz drenajın yeniden başlamasına neden olur. Penis hacmi azalır ve rijiditesi kaybolur. Detümesans evresinin gerçekleşmesinde uyarının bitmesi sonucu nörotransmitter salgısının durması, düz kas gevşemesini sağlayan ikinci habercilerin yıkılması ve ejakülasyonda artan sempatik aktivasyon gibi faktörler rol oynar.

Bir başka sınıflama çeşidi olan psikoseksüel sınıflamaya göre ise ereksiyon; uyarılma (eksitasyon), plato, orgazm ve rezolüsyon dönemleri şeklinde evrelenir (30- 32).

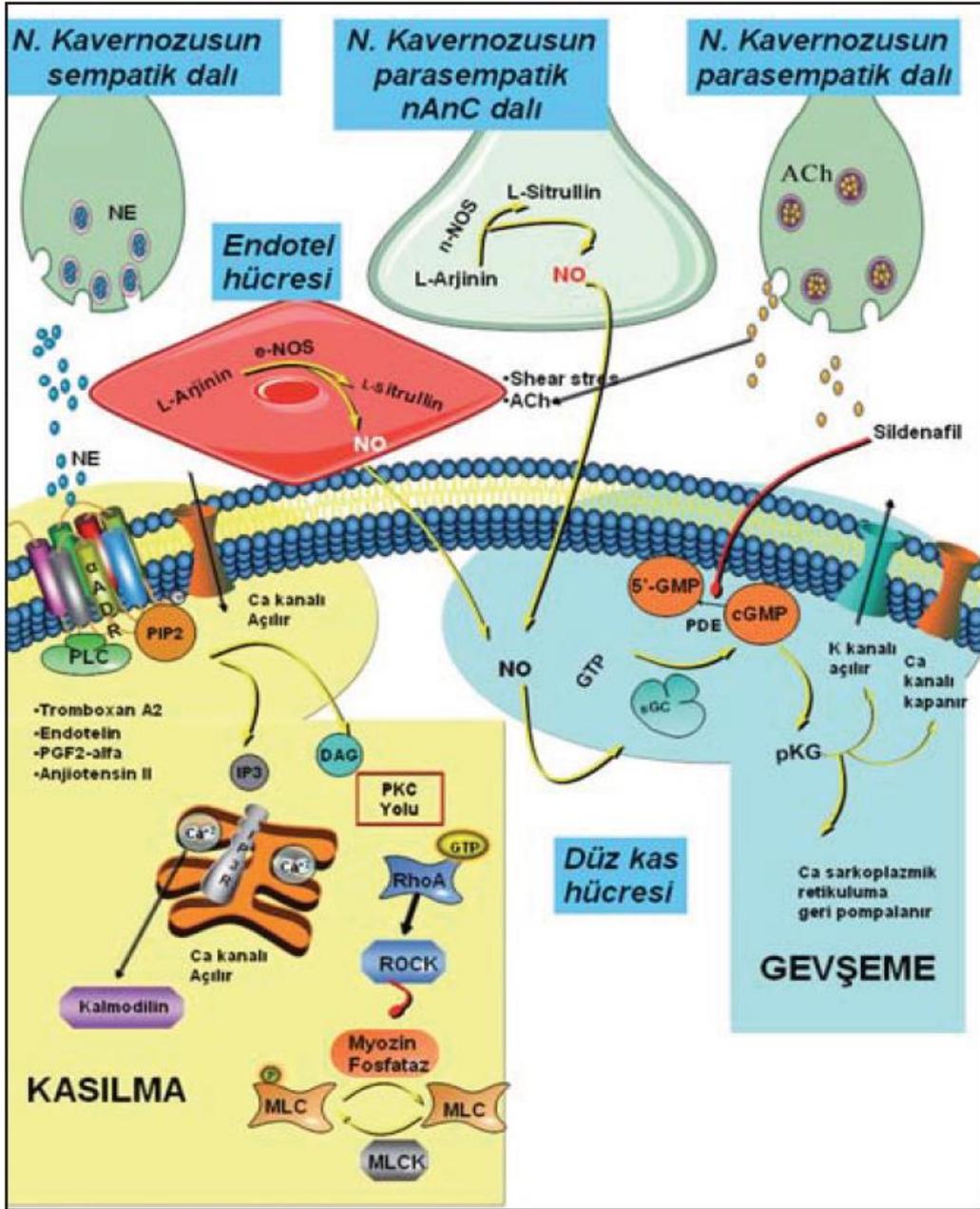
2.2.2. Ereksiyonun Nörofizyolojisi

a) Antieretil Mekanizmalar

Ereksiyonun olmadığı sönük peniste korpus kavernozum ve spongiozumdaki arter, arteriol ve trabeküler düz kaslar kasılmış haldedir ve bu nedenle sadece doku beslenmesine yetecek kadar kanlanma sağlanır. Bu durumu sağlayan esas faktör sempatik sistemin tonik aktivasyonudur. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu düz kaslarda hücre içi Ca miktarı yüksektir. Sempatik sinirlerin hücre içi Ca seviyesini yükseltmesi norepinefrinin düz kas hücre zarındaki alfa adrenerjik reseptörüne bağlanmasıyla başlar (33). Ayrıca endotelin, PGF₂-alfa, anjiotensin II, tromboxan A₂ gibi faktörler de aynı etkiye neden olur (31). Zardaki fosfolipaz C (PLC)'nin aktivasyonu ile inozitol trifosfat (IP₃) ve diacylglycerol (DAG) gibi ikinci haberci sinyal molekülleri aktiflenir. Sonuçta hem hücre içi sarkoplazmik retikulumdan salınım, hem de hücre zarındaki Ca kanallarının açılmasıyla hücre içinde kalsiyum artışı sağlanır. Artan Ca kalmoduline bağlanır ve ekzitasyon-kontraksiyon eşleşmesine neden olur. Bu eşleşmede miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) miyozin başlarını fosforile ederek aktin filamentlerinin miyozin başıyla tutunmasını sağlar ve kasılma gerçekleşir. Hücre içi Ca artışının sürekli kalmadığı ve düz kas kasılmasının Ca sensitizasyonu denilen olayla sağlandığı gösterilmiştir. Kalsiyum sensitizasyonunda RhoA ve Rhokinaz yolu rol oynar. Modülatörlerin etkisiyle üretilen küçük bir G proteini olan RhoA molekülü Rhokinazı aktifler. Rhokinaz miyozin başında defosforilasyona ve dolayısıyla gevşemeye neden olan miyozin fosfotazı baskılar. Böylece Ca seviyesi değişmeden kasılma durumu sürdürülmüş olur ve penis sönük kalır (Şekil 5) (34).

b) Eretil Mekanizmalar

Ereksojenik bir uyarı sonucu sinir uçları, kan damarlarının ve sinüzoidlerin endoteli ile trabeküler yapılarda bulunan düz kaslardan salgılanan bazı moleküller ereksiyona neden olurlar. Ereksiyonda en önemli mekanizma; yukarıda bahsi geçen olayların tersi olan hücre içi Ca seviyesinin düşmesiyle düz kasların gevşeyerek penil dokulara kan dolmasıdır (Şekil 5) (12). Hücre içi Ca düşmesinde en iyi bilinen yol NO ile uyarılmadır (31). NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin etkisiyle L-arjininden L-sitrülin oluşurken ortaya çıkan gaz tabiatında bir nörotransmitterdir. NOS enziminin damar endotelinde bulunan endotelial NOS (eNOS), nöronlarda üretilen nöronal NOS (nNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS) çeşitleri vardır ve özellikle eNOS ile nNOS penil ereksiyonda rol oynar.



Şekil-5: Ereksiyonun moleküler mekanizması. (NE: Norepinefrin; PLC: Fosfolipaz C; α ADR: Alfa adrenerjik reseptör; PIP2: Fosfatidil inozitol bifosfat; IP3: İnozitol trifosfat; DAG: Diaçil gliserol; IP3R-IP3 reseptörü; PKC: Protein kinaz C; ROCK: RhoA kinaz; MLC: Miyozin hafif zincir; MLCK- MLC: kinaz; sGC: çözümlü guanyl siklaz; GTP: Guanozin trifosfat; cGMP: Siklik guanozin monofosfat; PDE: Fosfodiesteraz; pKG: Protein kinaz G; ACh: Asetilkolin; NO: Nitrik oksit; nAnC: Nonadrenerjik nonkolinerjik; e-NOS: Endotelial nitrik oksit sentaz; n-NOS: Nöronal nitrik oksit sentaz)

Parasempatik nonadrenerjik nonkolinerjik (nAnC) sinir liflerinden salgılanan nNOS burada NO oluşumunu artırır. Oluşan NO düz kas hücre zarındaki çözümlü guanilat siklazı (sGC) aktifleyerek GTP'den siklik GMP (cGMP) üretimine neden olur. cGMP hücre içinde protein kinaz G'yi aktifler ve bu molekül Ca kanallarının kapanması, sitozolik Ca'nın sarkoplazmaya geri alınması, K kanallarının açılarak K seviyesinin düşürülmesi gibi yollarla düz kasta hiperpolarizasyona neden olur. Böylece daha önce bahsi geçen penisin sönük kalmasına neden olan mekanizmaların aksine hiperpolarizasyon ve Ca azalması miyozin başlarının aktinlerden ayrılmasını ve gevşemeyi sağlar. Öte yandan asetilkolinin ve kan akımının artması sonucu (shear stres) aktiflenen eNOS etkisiyle endotelde üretilen NO da aynı yolları kullanarak arteriyel ve trabeküler düz kasta gevşemeye ve dolayısıyla penisin erektil dokularına kan dolmasına neden olur (Şekil 5). Son yıllarda eNOS' un ereksiyonu başlatmaktan çok devam ettirilmesinde ve tam ereksiyonda etkili olduğu düşünülmektedir (35). cGMP seviyesini düşürüp ereksiyonu sonlandıran başlıca etken ise fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzimidir. Bu enzim cGMP nin inaktif 5'GMP'ye dönüşümünü katalizler. cGMP azalmasıyla hücre içi Ca seviyesi yeniden artar. K kanallarının da kapanmasıyla hücre hiperpolarizasyondan kurtulur. Böylece düz kasta kontraksiyon gerçekleşir, damarlar büzülüp içindeki kanı boşaltır ve detümesans sağlanmış olur. PDE enzimini bloklayarak ereksiyonun sonlanmasını önleyen sildenafilin keşfinin sonrasında birçok molekül erektil disfonksiyon tedavisi için araştırılmaktadır (36).

Testosteron ve diğer androjenlerin merkezi etkiyle libidoyu artırmasına karşın ereksiyon üzerine doğrudan etkilerine dair fazla kanıt bulunamamıştır. Hem merkezi sinir sisteminin ereksojenik bölgeleri hem de penil erektil dokular üzerinde yapılan hayvan çalışmalarında androjenlerin erektil dokular, bağ dokusu yapıları ve penil sinirlerin büyüme ve gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. MPAO'nun uyarılmasıyla elde edilen erektil cevabın bozulduğu medikal veya cerrahi kastrasyon yapılan hayvanlarda, testosteron düzelmeye sağlarken, androjen eksikliği oluşturulan hayvanlarda kavernoöz trabeküler yapının bozulduğu ve adipositlerin arttığı gözlenmiştir (31, 37).

2.3. Erektıl Disfonksiyon

2.3.1. Epidemiyoloji

Erektıl disfonksiyon (ED) Massachusetts Male Aging Study (MMAS) alışmasında 6 aylık bir zaman süresince penetrasyonu sağlayacak kadar penil ereksiyonun oluşturulamaması ve idame edilememesi olarak ifade edilmektedir (38). ED prevalansı ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen günümüzdeki araştırmalara yön veren en önemli çalışma yukarıda adı geçen araştırmadır. Buna gore yaşla birlikte artış olmasına rağmen 40 ile 70 yaş arası genel prevalans (hafif, orta, şiddetli) %52 olarak bildirilmiştir. ED birçok etyolojik faktörün rol oynadığı bir hastalıktır (39). Dünya genelinde ED prevalansı %3 ile %71 oranında yaşa göre dağılım göstermektedir (3). ED prevalansını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır ve bunların en yaygın olanı hasta yaşıdır (3).

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sigara içimiyle prevalansın arttığı gözlenmektedir (39). Aynı zamanda çağımızda obezite ve metabolik sendrom giderek artan oranlarıyla; diabetes mellitus, hipertansiyon, hipogonadizm gibi tabloların da eklenmesiyle ED prevalansı üzerinde olumsuz yönde sonuç doğurmaktadır (40). Anderson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise günümüz koşullarında uyku düzeninin ve süresinin azalması ile ED arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu aradaki ilişki, REM uyku fazının azalması ve kesintiye uğramasının ED prevalansını arttırdığı şeklinde bulunmuştur (41). Dolayısıyla modern yaşamın getirdiği bütün bu faktörler ED prevalansının giderek artacağını düşündürmektedir.

Türkiye ve komşu ülkelerde günümüze kadar birçok epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Türkiye’de yapılan çalışmalardan biri olan Akkuş ve arkadaşlarının araştırmasında Türkiye’deki 40 yaş ve st ED oranının %69,2 olduğu ve bu oranın yaş artımıyla paralellik gösterdiği gözlemlenmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada orta ve ciddi ED’nin doğu bölgelerde yaşla birlikte arttığı; düşük eğitim seviyesi, işsizlik, diabetes mellitus, hipertansiyon, depresyon, alt üriner sistem semptomlarının artmasıyla birlikte ED’nin de arttığı; buna mukabil batı bölgelerinde ise fiziksel aktivitenin artması ve gelir düzeyindeki artış nedenli olabilecek sebeplerle ED oranının azaldığı bildirilmiştir (42). Bal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da metabolik sendromu olan 40- 70 yaş arası hastaların %79’unda ED olduğu saptanmıştır (40).

Ülkemizi çevreleyen çeşitli komşu ülkelerde yapılan bir takım epidemiyolojik araştırmalar da mevcuttur. Bunlardan bazıları ise şöyledir: Batı komşumuz olan Yunanistan’da Doumas M ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hipertansiyon hastalarında ED oranı %35,2 iken normotansiv hastalarda bu oranın %14,1 olduğu saptanmıştır (43). Doğu komşumuz olan Gürcistan'da yapılmış olan Hebert ve arkadaşlarının çalışmasında da kalp ejeksiyon fraksiyonunun 40'tan düşük olduğu 18 yaş üstü hastalarda ED oranının %61,7 olduğu saptanmıştır (44). İran'da yapılmış çalışmada ise 50- 80 yaş arası alt üriner sistem semptomları olan hastaların %68,2 sinde ED saptandığı bildirilmiştir (45). ED prevalansı açısından Türkiye ve diğer ülkelere bakıldığında; Amerika Birleşik Devletleri'nde %52, İngiltere'de %32, Avusturalya'da %43, Japonya'da %26, Kore'de %37 olarak saptanırken; bu oran Türkiye'de %69,2'dir (42, 46, 47). Lewis ve arkadaşları Asya ülkelerinde yaptıkları çalışmalarını geri kalan ülkelere karşı kıyaslamışlardır ve bütün çalışmalarda her 10 yılda bir ED oranının arttığı gözlenmiştir (3). Bayraktar ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, 18 yaş üstü ED prevalansı Türkiye'de %66,5 olarak tespit edilmiş olup, Akkuş ve ark.'nın çalışmasına yakın bir değer bulunmuştur (4).

2.3.2. Etyoloji

Klasik olarak etyoloji organik ve psikolojik olarak ikiye ayrılmaktadır. Organik sebepler de vasküler, nörolojik, iatrojenik (geçirilmiş cerrahi), travma, hormonal, ilaçlar gibi alt başlıklar olarak sınıflanabilir.

Genel sağlık sorunlarındaki bozulmalar ED etyolojisinde çok önemli yere sahiptirler. Patolojik hadiselerin dışında yaşam tarzı, sosyal statü, sosyoekonomik durum, hastanın öncesinde yaşamış olduğu cinsel deneyimler hastanın cinsel fonksiyonlarında bozulmaya dolayısıyla da erektil disfonksiyona sebep olmaktadır. Bunların yanı sıra ekonomik ve sosyal statüdeki bozulmalar, hastanın çocukluk döneminde maruz kaldıkları psikolojik hadiseler, cinsel tacizlere maruz kalma ve benzeri durumlar ED, prematür ejakülasyon, cinsel isteksizlik gibi durumlara yol açabilmektedirler.

Genel bir giriş yaptıktan sonra patolojik duruma dayanan sebepleri irdelemek gerekirse bunların başında hastanın yaşı gelmektedir. Lewis ve ark.'nın 2011'de yapmış oldukları çalışmada yaş artımıyla ED oranları arasında bir paralellik saptamışlardır. Bu çalışmada 40-49 yaş arasında ED oranının %7-15 arasında değişmekteyken, 60-70 yaş arasında bu oran %39-49 oranına kadar yükselmektedir (3).

Diğer önemli sebeplerden biri de diabetes mellitustur. Diabetes mellitus hem nörojenik hem de vasküler sistem üzerine etkili olan kombine bir endokrinolojik hastalıktır. Diabetes mellitus ED

oluşturan en önemli hastalıklardan birisidir. MMSA araştırmasında diabetik hastalarda diabetik olmayanlara göre ED gelişme riski yaklaşık olarak 3 kat artmaktadır (38). Whitehead ve Klyde'nin 1990'daki çalışmalarında diabet ile ED arasındaki ilişki şu şekilde bildirilmiştir; ED'nin insülin bağımlı diabetik hastalarda daha erken gözlemlendiği, %12 oranında diabetin ilk belirtisi olarak ED'nin görüldüğü, regüle olmayan diabetik ED'li hastalarda diabetin kontrolü ile ED'nin reversibl olabileceği vurgulanmıştır (48).

Endotelial disfonksiyon, ED gelişimindeki en önemli sebeplerden birisidir (49). Damar endotelial sistemini bozan tüm vasküler hastalıklar ED'ye neden olabilirler. Ayrıca uzun süreli ve kontrol edilemeyen hipertansiyonun, ED oluşumunda en önemli predispozan faktörlerden biri olduğu son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda vurgulanmaktadır (50).

Kronik nörolojik hastalıklar polinöropatik etkilerinden dolayı ED'ye sebep olmaktadır. Bu nörolojik hastalıklardan en çok görülenleri; Parkinson, Guillan Barre, multiple skleroz ve epilepsidir (51).

ED'yi tetikleyen faktörlerden birisi de üriner sistem hastalıklarıdır. Hoesl ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada üroloji kliniklerine alt üriner sistem şikayetleri ile başvuran 40- 80 yaş arası hastaların %37,3'ünde ED tespit edilmiştir, bunun sonucunda da ilerleyen yaşlarda alt üriner sistem semptomlarının derecesiyle ED prevalansı arasında yakın bir ilişki bulunmuştur (52). Türkiye'deki 40 yaş üstü erkeklerde benign prostat hiperplazisi (BPH) prevalansı, genel ED prevalansı, orta ve şiddetli ED prevalansı sırasıyla %34,9, %69,2, %36 olarak saptanmış olup, BPH hastalarının ve ED hastalarının sayıları birbirine yakındır (42, 53).

Pyronie hastalığı da özellikle kronik dönemde tunika albuginea da kollojen birikimine neden olması ve bunun da uzun dönemde tunika albugineadaki subalbugineal venleri sıkıştırmasıyla venöz yetmezliğe neden olur ve neticesinde irriversibl ED ye yol açabilmektedir (52).

Radikal prostatektomi, total sistektomi, radikal sistoprostatektomi, rektum kanseri nedeniyle yapılan cerrahi operasyonların neticesinde %60-90 arasında ED görülebilmektedir. Radikal prostatektomi ve sistoprostatektomi ED açısından en yüksek risk taşıyan cerrahi operasyonlardır. Bu konuda yapılan en önemli çalışma 1983'de Walsh ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadır. Bu çalışmada korpus kavernoza innerve eden pelvik pleksusun dallarını koruyan radikal retropubik prostatektomi operasyonunu tanımlamışlardır. Bu operasyon neticesinde nörojenik ED riski %15-30 civarına kadar inmiştir (54). Transüretral prostat rezeksiyonlarında prostat lojundan geçen kavernoza sinirlerin saat

kadranına göre seyrine dikkat edilmelidir. Bu bölgelerdeki derin rezeksiyonlar ve koterizasyonlar ED ile sonuçlanabilmektedir. Açık prostatektomiler de saat 5-7 hizalarından kapsülün yırtılması durumunda ED gelişme riski oldukça fazladır. Bu nedenle hem açık hem de endoskopik prostat operasyonlarında ED gelişme ihtimali mevcuttur. Renal transplantasyonlar kronik böbrek yetmezliğine bağlı ED'yi düzeltirken internal iliak arterin renal artere uc-uca anastomozu penise giden kan akımını azaltabilmektedir. Ayrıca bulber üretrada soğuk bıçak ile yapılan üretrotomilerde vasküler veya nörojenik impotens riski %1 civarındadır (50).

Omurilik yaralanmaları sonucunda da ED sık görülen bir durumdur. Spinal korda yapılan herhangi bir cerrahi girişim sonucunda sinir yaralanması mevcutsa ED ve ejakülasyon bozukluğu yüksek oranda gelişebilir. Sakral ereksiyon merkezi ve altında yapılan operasyonlarda ED görülme olasılığı %60-80'dir (50).

Uzun süreli kullanılan ilaçların ED'ye sebep olmasında şu ana kadar tam bir konsensus sağlanmamıştır. Ancak son yapılan çalışmalarda H-2 reseptör antagonistleri, antikolinerjikler, sitotoksik ilaçlar ve antipsikotiklerin ED gelişmesi üzerine etkileri gösterilmiştir (53).

Santral sinir sistemini etkileyen diğer ilaçlar, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, lityum, MAO inhibitörleri, SSRI grubu antidepresanlar, kan basıncını düşüren beta-blokerler, tiazid grubu antidiüretikler, kalsiyum kanal blokerleri gibi ajanların uzun süreli kullanımlarında ED gelişebilmektedir (55-57). Santral sinir sisteminde sedasyon ya da depresyon yapan ilaçlar plazma prolaktin düzeyini yükseltebilirler (fenotiazinler, opiatlar, simetidin, sulpiride, haloperidol) ve sonucunda da ED gelişebilmektedir (58). Plazma testosteron düzeyini düşüren ve östrojen benzeri etki yapabilen ilaçlar olan spirinolakton, ketokonazol, digoksin de ED'ye neden olmaktadır (59).

Psikozlar, yoğun stres, depresyon gibi psikolojik ve psikiyatrik sorunlar hem ED, hem de libido kaybıyla birlikte ejakülasyon problemlerine de yol açmaktadır (60). Öte yandan organik sebeplerden kaynaklansa da bu hastaların önemli bir kısmında sonradan psikolojik faktörlerin de devreye girdiğini (depresyon, stres gibi) iddia etmek yanlış olmayacaktır.

Paroksetin, SSRI grubunda yer alan yeni bir antidepresandır. Yapısal olarak etki düzeneği benzer olan diğer ilaçlardan bazı özellikleri ile ayrılır. Fluoksetin ve sitalopram gibi rasemik bir karışım değildir. Saf enantiyomerdir. Fenilpiperidin yapısındadır. Olağan tedavi dozlarının tek ve yineleyen uygulamalarında psikomotor performansı etkilemez. Yüksek dozlarda ise

özgöl testlerle ölçülebilen bozukluklara neden olabilmektedir. MSS depresanları ile kombine edildiği zaman sedatif etkide artışa yol açmaz.

Paroksetin in vitro çalışmalarda D2 ve H1 reseptörlerini etkilemez. Muskarinik reseptörlerden M3 üzerinde hafif etkisi vardır. Nitrik oksit sentaz (NOS) üzerinde güçlü inhibitör etkisi vardır. Başta olfaktor bulbektomi ve zorlu yüzme testleri olmak üzere bir çok depresyon için hayvan modelinde antidepresan etki yaptığı gösterilmiştir.

Oral yola iyi emilir. Emilimi gıdalardan ve antiasitlerden etkilenmez. Dağılım hacmi çok geniştir. Yoğun bir şekilde karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Ortalama yarı ömrü 24 saat kadardır. CYP 2D6 için yavaş metabolize edicilerde yarı ömür uzamaktadır. Yarı ömrü kişiler arasında 7- 65 saat arasında değişmektedir. Bu özelliği ile günde tek doz kullanıma izin verir. Plazma denge düzeyi yaklaşık 7-14 günde oluşur. %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bu özelliği ile proteine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşebilir. Bu açıdan dikkatli olunmalıdır (61).

2.3.3. Erektıl Disfonksiyonda Tanı Yöntemleri

2.3.3.1. Temel Değerlendirme

a) Öykü

Erektile disfonksiyonlu bir hastaya, konunun hassasiyeti de dikkate alınarak daha fazla zaman ayrılması gereklidir. Sabah sertleşmesinin varlığı, sertleşmenin süresi ve kalitesi, ejakulasyon durumu, cinsel istek durumu sorgulanmalıdır. Kişinin özgeçmişinde ED'a neden olabilecek cerrahi girişimler (prostat, mesane, rektum tümör cerrahileri, pelvik ve üretral cerrahiler), sigara içimi, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, depresyon, ateroskleroz, hiperlipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, nörojenik hastalık, ED'na yol açabilen ilaçların kullanımı gibi durumların varlığı sorgulanmalıdır. Hastaların yakınmalarını daha somut verilere dayandırmak için, bir semptom skorlama formu olan IIEF (uluslararası erektil fonksiyon formu) kullanılabilir. IIEF, ED'nin tanı ve tedavi sonuçlarının klinik değerlendirilmesinde kısa, güvenilir, çok boyutlu, hastanın kendi kendine uygulayabildiği bir ölçü modelidir (62). On beş sorudan oluşan IIEF, cinsel işlevin beş alanını değerlendirmektedir. Bunlar; erektil fonksiyon (6 soru), orgazmik fonksiyon (2 soru), cinsel istek (2 soru), cinsel ilişki memnuniyeti (3 soru) ve genel memnuniyettir (2 soru).

b) Fizik Muayene

ED yakınmalı hastada spesifik ürogenital muayene öncesi genel sistemlerin muayenesinin yapılması önemlidir. ED yakınması ciddi kardiyovasküler patolojilerin ilk bulgusu olabileceğinden tansiyon ölçülmesi, kalp seslerinin dinlenmesi, periferik pulsasyonların tespiti ED muayenesinin parçası olmalıdır. Sekonder seks karakterleri, sakal ve vücut kıllanmasına bakılması, hormonal durum hakkında bilgi verir. Penis muayenesinde, konjenital anomaliler, erektil deformite, penis yapısı, Peyronie plağı ve olası tümöral oluşumlara dikkat edilmelidir. Penis cildi ve glans penis duyusunda hassasiyet bozukluğu periferik nöropati bulgusu olabilir. Testis muayenesi ile androjenik aktivite hakkında fikir edinilebilir. Rektal tuşe ve prostat muayenesi yapılmalıdır.

c) Laboratuvar Tetkikleri

Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler ile kan sayımı, gerekiyorsa DM, böbrek ve karaciğer fonksiyonları hakkında bilgi edinilmelidir. Öyküsünde libido eksikliği olan ve muayenesinde hipogonadizm bulguları olan hastalarda plazma testosteron ve prolaktin düzeyi istenmelidir.

2.3.3.2. Özel Tanısal Testler

a) Noktürnal Penil Tümesans (NPT) Testi

1960'lı yıllarda noktürnal ereksiyon ve erektil fonksiyon arasındaki ilişkinin gösterilmesini takiben NPT testi önem kazanmıştır (63). Organik ve psikojenik ED ayırımında NPT testinin kullanılabilmesi bildirilmiştir (64). Pul testi, Snap-Gauge testi ve Rigiscan monitörü gibi yöntemler kullanılmıştır. Günümüzde hem penis çevresini hem de ereksiyonun rijiditesini yüzde cinsinden ölçen ve kaydı penisin kök ve uç kısmında ayrı ayrı yapan Rigiscan aleti ile kayıt yapılmaktadır. Veriler bilgisayar tarafından işlenmekte ve gece ereksiyonlarının süresi, rijiditesi ve penis çap değişikliği ayrı ayrı grafik ve sayısal olarak elde edilmektedir. Rigiscan ile normal ereksiyon tanımı, penis çevresinin kök kısmında >3 cm, uç kısmında >2 cm olması, rijiditenin > %70 olması ve ereksiyon süresinin > 10 dk sürmesi olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu değerler standart olarak kabul edilmiş değildir. Daha düşük değerleri normal olarak kabul eden merkezlerde mevcuttur (65). NPT değerleri, vasküler nedenli organik ED'li kişilerde genellikle düşük olarak bulunmaktadır, ancak arteriyel ve veno-oklüzif disfonksiyon ayırımını yapmada yeterli olamamaktadır. Psikojenik ED hastalarında noktürnal ereksiyonların normal değerlerde olması beklenir. Bu grup hastaların değerlendirilmesinde NPT'nin, penil doppler US ile karşılaştırıldığında daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir (66). Bir diğer organik ED nedeni olan Nörojenik ED'li hastaların NPT ile değerlendirilmesi her zaman doğru sonuç vermemektedir. Bir çalışmada multipl sklerozlu 26 hastanın %42'sinde normal NPT değerleri tespit edilmiştir (67). Negatif NPT vakalarında kişinin REM uykusuna girmemiş olması ve bu nedenle rijidite/tümesans saptanamama olasılığı dikkate alınarak testi tekrarlamak gerekir.

b) İntrakavernöz Enjeksiyon Testi

İntrakavernöz enjeksiyon testi vasküler durum hakkında sınırlı bilgi verir. İntrakavernöz enjeksiyon sonrası 10 dakika içerisinde görülen ve 30 dakika süren rijit bir erektil cevap pozitif bir test olarak tanımlanır.

c) Penil Doppler Ultrasonografi

ED tanısında sık uygulanan minimal invaziv tetkiklerden biridir. Penis vasküler yapısı hakkında bilgi edinmek için başvurulur. 1985 de Tom F. Lue tarafından dupleks doppler US kullanımının önerilmesinden sonra kullanımı çok yaygınlaşmış minimal invaziv bir inceleme yöntemidir. US ile penis kavernoöz doku ve tunika albuginea yapısı hakkında bilgi edinilmekte, penil damar kan akım hızları ise doppler ölçümü ile yapılmaktadır. İnceleme hastanın

konsantrasyonunu sağlamasını kolaylaştırmak için izole, sessiz ve yarı karanlık odalarda yapılmalıdır. Kan akımının doğru değerlendirilebilmesi için kavernoöz düz kasın ereksiyonda olduğu gibi gevşemesini sağlamak amacıyla, papaverin ve PGE-1 gibi ilaçlar intrakavernozal olarak uygulanır. İlk ölçümler intrakavernöz ilaç kullanımından önce yapılarak kaydedilir. Daha sonra ilacın verilmesini takiben 5. , 10. ve 20. Dakikalarda kavernoöz arterden spektral akım örnekleme yapılr. Elde edilen spektral akım dalga formları üzerinden pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH) ve rezistif indeks ($RI = \frac{PSH - EDH}{PSH}$) değerleri ölçülür. Normal değerler çok kesin olmamakla birlikte, genel olarak kavernoöz düz kas gevşemesi sağlandıktan sonra 5 dakikadan uzun süreyle PSH' nin >35 cm/sn ve EDH' nin <5 cm/sn olması beklenmektedir. Arteriyel yetmezlik için $PSH < 35$ cm/s, kavernoöz venookluziv yetmezlik için $PSH \geq 35$ cm/s, $EDH \geq 5$ cm/s ve $RI < 0,9$; kombine yetmezlik için $PSH < 35$ cm/s, $EDH \geq 5$ cm/s ve $RI < 0,9$ olarak belirlenmiştir (68).

d) Arteriografi ve Dinamik İnfüzyon Kavernoometri veya Kavernozografi

Sadece vasküler rekonstrüktif cerrahi için potansiyel aday olarak düşünölen hastalar için arteriografi ve dinamik infüzyon kavernoometri veya kavernozografi (DICC) uygulanmalıdır.

e) Psikiyatrik Değerlendirme

Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar özellikle ED konusuyla ilgili bir psikiyatriste gönderilmelidir. Uzun dönem devam eden primer ED'li genç hastalar (<40 yaş) için herhangi bir organik değerlendirmeye geçmeden önce yapılacak psikiyatrik değerlendirme yardımcı olabilir.

2.3.4. Eretil Disfonksiyonun Tedavisi

Eretil disfonksiyonda en iyi tedavi seeneği değerlendirmesi, en az invaziv olandan başlanıp daha invaziv olan tedavi seeneklerine doğru ilerlenilerek, basamaklı olandır. ED tedavisi 4 kategoride ele alınabilir. Bunlar: psikoseksüel yaklaşım ve eğitim, farmakolojik tedaviler, mekanik tedaviler ve cerrahi tedavilerdir. İlk basamak ED tedavi yöntemleri oral farmakoterapi, vakum uygulaması ve psikoterapidir. İkinci basamak tedavi intrakavernozal enjeksiyonlar ve intra üretral ilaç uygulamalarını içerir. Üçüncü basamak ED tedavisi ise, penil revaskülarizasyon, venöz ligasyon ve protez uygulamaları gibi daha invaziv yöntemlerden oluşmaktadır. ED'nin geriye döndürülebilir nedenlerinin modifikasyonu da önemlidir. ED bulunan hastaların çoğunda gözlenen sigara içiminin bırakılması önerilmelidir. Beraberinde sıkça gözlenen diyabet ve hipertansiyon gibi durumlarda, hastalığın tedavi ile kontrol altında tutulması gerekir. ED'a neden olabilecek ilaç kullanımı mevcutsa tedavinin tekrar değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Hiperkolesterolemi gibi lipid metabolizması bozuklukları tedavi edilmeli, obez hastalara kilo kaybı ve fizik egzersiz önerilmelidir (69,70).

2.3.4.1. Psikoseksüel Danışmanlık

Organik kaynaklı ED, psikojenik ED'a oranla daha sık görölmesine rağmen, tüm hastalarda psikolojik bir komponent bulunmaktadır. Bu nedenle psikoseksüel danışmanlık, özellikle problemi daha karmaşık hale getiren ilişki zorluklarının olduğu pek çok olguda yararlı olabilmektedir. Psikoseksüel danışmanlıkta genellikle sadece hasta değil, eğer mümkünse eşinden de detaylı öykü alınmaktadır. Psikoseksüel danışmanlık, tekniğe bağlı problemlerde, eşlerden biri veya her ikisinde gerçekçi olmayan beklentilerin bulunduğu durumlarda etkili olmaktadır. En sık kullanılan yaklaşım Masters ve Johnson tarafından 1970'de tanımlanan programdır. Bu yaklaşımda; problemi anlamak, cinsel davranışın tekrar öğrenilmesini sağlamak, anksiyeteyi ortadan kaldırmak ve iletişim becerilerini öğretmek amaçlanmaktadır. Psikoseksüel danışmanlık, yararlı olabilmekle beraber sonuçları değerlendirebilecek çok az randomize çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle bu tedaviyi destekleyecek kanıtlar çok azdır. ED için medikal tedavi ile birlikte kullanılabilir (69).

2.3.4.2. Medikal tedaviler

a) Oral ajanlar

Günümüzde, ED ile başvuran hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak genelde oral ajanlar kullanılmaktadır. Hastalar da çoğunlukla oral tedavileri, psikoseksüel danışmanlık ve daha invaziv tedavi seçeneklerine tercih etmektedirler (69, 70).

a.1) α -adrenoseptör antagonistler: Yohimbin, periferik ve santral etkili bir α -adrenoseptör antagonistidir. α 2-presinaptik reseptörlerin, kavernozaal arterleri innerve eden, nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) nitreerjik sinirlerde lokalize olabileceği öne sürülmektedir. Bu reseptörlerin blokajı korporal vazodilatasyonu artırarak ereksiyonu geliştirebilmektedir. Ancak eldeki veriler organik ED'de yohimbinin plaseboya göre daha yararlı olduğunu göstermemektedir. Buna karşın, bazı küçük çalışmalarda psikojenik veya erken arteriyojenik ED'lu hastalarda bir miktar etkinliğinin olduğu bildirilmiştir (71).

a.2) Fentolamin, bir α 1-adrenoseptör blokeridir. α 1-adrenoseptör antagonistleri güçlü vazodilatatörlerdir ve erektil yanıtı arttırmaları beklenebilir. Klinik denemeler bunun ED için etkili bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Etki süresi daha kısa olan bukkal bir preparat %30-40 başarı ile kullanılmıştır. Ancak güvenlik ile ilgili endişeler, yönetim organları tarafından onaylanmasını önlemektedir (72).

a.3) Dopamin agonistleri: Apomorfin, bir D2 dopamin reseptör agonistidir. Eretil yanıtı ortaya çıkarmakta önemli olduğu bilinen paraventriküler nükleusta dopaminerjik yolların bulunması, dopamin agonistlerinin ED'da kullanımını mantıklı hale getirmektedir. Psikojenik ED'li erkeklerde subkutan enjeksiyon sonrası % 60 yanıt oranı gözlenmiştir. Transbukkal apomorfinin de etkili olduğu gösterilmiştir. % 70 başarı oranının yanında, bu hastalarda cinsel istekte artışta gözlenmiştir. Apomorfin ile ilgili çekince, esneme, bulantı-kusma ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkilerinin olmasıdır (73).

a.4) Serotonin agonistleri: Trazodon, hem santral etkili Serotonin agonisti hem de periferik sempatolitik bir ajandır. Yapılan çalışmalarda ED'da bir miktar etkisinin olduğunu göstermektedir. Literatürde etkinliği konusunda karşıt görüşler mevcuttur. Yan etkileri arasında sersemlik, hipotansiyon ve bulantı-kusma bulunmaktadır (72).

a.5) Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri (PDE5 İnhibitörleri)

PDE5 enzimi, korpus kavernozaum düz kaslarında siklik guanozin monofosfatı (cGMP) yıkılmaktadır. PDE5 inhibisyonu cGMP yıkımını engelleyerek korpus kavernozaum kan akımını

artırmakta, düz kas gevşemesi ve vazodilatasyona yol açarak ereksiyon sağlamaktadır. PDE5 İnhibitörleri ereksiyonu başlatıcı değildir, ereksiyonu kolaylaştırmak amacıyla cinsel uyarıya ihtiyaç göstermektedir (74).

PDE5 inhibitörleri; klasik PDE5 inhibitörleri (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) ve yeni nesil PDE5 inhibitörleri (Avanafil, Udenafil, Lodenafil, Mirodenafil) olmak üzere ikiye ayırarak inceleyebilir. Yarılanma sürelerine göre de; kısa yarılanma ömrü olanlar (Sildenafil, Vardenafil, Avanafil, Lodenafil, Mirodenafil) ve uzun yarılanma ömrü olanlar (Tadalafil, Udenafil) olmak üzere ikiye ayrılırlar (75).

a.5.1) Klasik PDE5 İnhibitörleri

a.5.1.1) Sildenafil

İlk kullanıma giren PDE5 inhibitörüdür. 1998 yılında FDA onayı alarak piyasaya çıkmıştır. Oral alımdan 30-60 dk sonra etkili olmakta ve bu etki 12 saate kadar uzayabilmektedir. Yemeklerden sonra etki azalmaktadır. 25, 50 ve 100 mg'lık dozları vardır. Başlangıç dozu 50 mg olup cevap ve yan etkilere göre doz ayarlanmaktadır. Her hasta grubuna verilebilir. 12 haftalık doz cevap çalışmasında 25, 50 ve 100 mg dozlarda %56, % 77 ve %84 oranında ereksiyonda düzelme bildirilmiştir. Diyabet vakalarında ereksiyon kalitesinde düzelme %66, başarılı ilişki %63'dir (76). Sildenafil ayrıca sertleşme bozukluğu dışında pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde de kullanılmaktadır.

a.5.1.2) Vardenafil

2003 yılında FDA onayı alarak piyasaya çıkan ikinci PDE5 inhibitörüdür. Oral alımdan 30 dakika sonra etkili olup bu etki ağır yağlı (910 Kcal ve bunun %57'si yağ olan) yemekle beraber alındığında azalmaktadır. 5, 10 ve 20 mg'lık dozları vardır. Başlangıç dozu 10 mg olup cevap ve yan etkilere göre doz ayarlanmaktadır. 12 haftalık doz cevap çalışmasında 5, 10 ve 20 mg dozlarda %66, %76 ve %80 oranında ereksiyonda düzelme bildirilmiştir. Diyabet olgularında ereksiyon kalitesinde düzelme % 72, plaseboda %13 olarak bildirilmiştir.

10 mg ağızda eriyen formu (Vardenafil Orodispersible tablet/ODT) ülkemizde markete yeni girmiştir. Vardenafilin ağızda çözülen ve herhangi bir sıvı almadan kullanılan bir formülasyonudur. Sıvı ile alındığında biyoyararlılık film kaplı tablet seviyesine düşmektedir. Biyoyararlığı diğer formuna göre 1,4 kez daha fazladır. 10 mg Vardenafil ODT'nin etkinliği

Potent I ve II çalışmalarında gösterilmiştir. Her iki çalışmada da hastanın yaşı, erektil disfonksiyonun şiddeti ve altında yatan diğer hastalıklardan bağımsız olarak sertleşme bozukluğu düzelmiştir (77). Vardenafil 65 yaşın üzerinde de etkili olup yan etkileri fazla bulunmamıştır (78). Vardenafil ODT film kaplı forma göre daha kısa sürede etki olmakta olup oral alımdan sonra 30 dakika içinde gerçekleştirilen cinsel ilişkilerin büyük çoğunda başarılı sonuçlar alınmaktadır (79).

a.5.1.3) Tadalafil

2003 yılında FDA onayı alarak piyasaya çıkan üçüncü PDE 5 inhibitörüdür. Etkisi 30 dakika sonra başlamakta, pik etki 2. saatte olmaktadır ve etki 36 saate kadar uzayabilmekte, yemeklerle etkilenmemektedir. 5, 10 ve 20 mg'lık dozları vardır. Cevap ve yan etkilere göre doz ayarlanmaktadır. 12 hafta süreyle 10 ve 20 mg dozlarda %67 ve %81 oranında ereksiyonda düzelme bildirilmiştir. Diyabet vakalarında ereksiyon kalitesinde düzelme %64, plaseboda %35 bulunmuştur.

FDA 2008'de Tadalafilin günlük 2,5 ve 5 mg'lık dozlarda sürekli kullanımına onay vermiştir. Günlük tadalafil kullanımı doğal seyirli cinsel ilişki isteyenler ve sık ilişkide bulunanlar için uygun bir seçenektir. Ayrıca endotel fonksiyonunu da düzeltmektedir. 1 yıl süreyle günde 5 mg kullanan olgularda sertleşme bozukluğu %86 oranında en az bir kategori düzelmiş, kesildikten 1 ay sonra sonra %46 oranında devam etmiştir (80). FDA 6 Ekim 2011 tarihinde günde 5 mg tadalafilin BPH tedavisinde de kullanımına onay vermiştir.

Tablo 2. PDE5 inhibitörünün farmakokinetik özellikleri.

	Sildenafil, 100 mg	Vardenafil, 20 mg	Tadalafil, 20 mg
C_{maks} ng/ml	560	18,7	378
T_{maks} (saat)	0,8 – 1	0,9	2
T_{1/2} (saat)	2,6 – 3,7	3,9	17,5
Biyoyararlanım oranı (%)	40	15	25
AUC (µg/h/L)	1685	56,8	8066
Proteine Bağlanma	96%	94%	94%

a.5.2) Yeni Nesil PDE5 İnhibitörleri

a.5.2.1) Avanafil

Absorpsiyonu hızlı (35 dakikanın altında), yarılanma ömrü 5,3- 10,6 saattir (81). Preklinik çalışmalarda avanafilin PDE5'i kuvvetli bir şekilde inhibe ettiği, PDE1 ve PDE6'ya da selektivitesinin fazla olduğu gösterilmiştir. Buna karşın PDE11'i inhibe etmediği görülmüştür (82). En sık görülen yan etkisi baş ağrısıdır. Nitrat kullanan hastalar için uygun bir PDE5 inhibitörü olup 50, 100 ve 200 mg dozları vardır. Avanafil çalışmalarında dikkati çeken bir diğer konu ise 15 dakikadan önce %71 oranında, 6 saatten sonra da %59- 83 oranında başarılı sonuç alınmasıdır (83). 100 ve 200 mg dozlarının diyabete bağlı erektil disfonksiyonda SEP2 ve SEP3 skorlarını, bilateral sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyonda SEP3 skorunu 15 dakikadan önce alındığında %36,4 oranında düzelttiğini gösteren çalışmalar vardır (84).

a.5.2.2) Lodenafil

Çok kısa bir yarılanma ömrü (30 dakika) ve çok kısa atılma süresi (2,4 saat) vardır. Brezilya'da geliştirilmiştir ve FDA onayı bulunmamaktadır (85). Alkol ve yağlı yiyeceklerle alındığında absorpsiyonu gecikmekte, fakat biyoyararlılığı artmaktadır. 20, 40 ve 80 mg dozları vardır. Yan etki süresi kısadır.

a.5.2.3) Mirodenafil

Kore'de M-Vix adıyla 50 ve 100 mg'lık tableti 2007'den beri kullanımdadır ve FDA onayı bulunmamaktadır. T maks 1,2 saat; T 1/2 2,5 saattir. Yapılan preklinik çalışmalarda mirodenafilin PDE5 üzerine olan selektivitesinin sildenafille oranla 10 kat fazla olduğu görülmüştür, diğer PDE'ler üzerine olan inhibitör etkinin de daha az olduğu görülmüştür. PDE5 inhibitörlerinin dezavantajları olarak gözlenen baş ağrısı, yüzde kızarıklık, nazal konjesyon gibi yan etkileri hafifletmek amacıyla geliştirilmiştir. Diyabetik olgularda SEP2 skorunda %82, SEP3 skorunda %68,9 oranında düzelmeye gözlenmiştir (86). Erektile disfonksiyon ve alt üriner sistem semptomları birlikteliğinde günde 50 mg mirodenafilden başarılı sonuçlar alınmış, flushing ve baş ağrısı en sık görülen yan etkiler olmuştur.

a.5.2.4) Udenafil

2005 yılında kullanıma giren, ülkemizde de 100 mg'lık tablet formuyla 2012 yılında markete giren bir PDE5 inhibitörüdür. 100 ve 200 mg tablet formları vardır. ABD ilaç marketinde mevcut değildir. Hızlı absorpsiyon (0,8- 1,3saat) ve uzun bir yarılanma ömrüne (12 saat)

sahiptir. Udenafilin izoenzim selektivitesi sildenafille benzemekte, tadalafilin aksine PDE11'i inhibe etmemektedir. Tüm ED'lerde başarı oranı %75'in üzerindedir (87). Diyabetik olgularda da etkilidir (88). Gıdayla etkilenmez. Günlük sürekli 50 ve 75 mg dozlarda kullanımı da vardır (89). Nitratla kullanımı kontrendikedir, α blokör alımından 4 saat sonra kullanılabilir.

a.5.3) PDE5 İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Tablo 3. Klasik PDE5 inhibitörlerinin başlıca yan etkileri (70)

Yan Etkiler	Sildenafil, %	Vardenafil, %	Tadalafil, %
Baş Ağrısı	12,8	16	14,5
Flushing	10,4	12	4,1
Dispepsi	4,6	4	12,3
Nazal konjesyon	1,1	10	4,3
Bulantı	1,2	2	2,3
Görme bozukluğu	1,9	< 2	-
Sırt ağrısı	-	-	6,5
Myalji	-	-	5,7

a.5.4) PDE5 İnhibitör Güvenliği

Kardiyovasküler güvenlik yönünden değerlendirdiğimizde PDE5 inhibitörleri miyokard infarktüs oranını artırmamakta, stabil anjinada egzersiz testlerini bozmamakta ve hatta düzeltebilmektedir. Sildenafil kalp kasılmasını, kardiyak outputu ve miyokardın oksijen gereksinimini değiştirmemektedir. Günlük ve ilişki anında kullanımın benzer güvenlik profili vardır. 2.Priceton Konsensus Panelinde (2006) PDE5 İnhibitörleri için kardiyovasküler risk grupları tanımlanmıştır. Buna göre düşük risk grubunda PDE5 inhibitörleri rahatlıkla başlanabilmekte, yüksek risk grubunda kardiyak olayın stabilizasyonuna kadar cinsel aktivite ertelenmeli, orta risk grubunda ise kardiyoloji konsültasyonu gerekli olmaktadır. PDE5 inhibitörler ile nitratların birlikte kullanımı kontrendikedir. cGMP birikimi sonucu hipotansiyon oluşmakta, hasta sildenafil veya vardenafil aldıysa 24 saat, tadalafil aldıysa 48 saat nitrogliserine ara verilmelidir (69, 70).

a.5.5) Alfa Blokör ve Diğer İlaçlarla Etkileşim

α -blokör alımı sonrasında 4 saat içinde 50 veya 100 mg sildenafil alınmamalı, 25 mg için bir kısıtlama yoktur. ABD’de vardenafil + alfa-blokör birlikte kullanımı kontrendikedir. Vardenafil ile tamsulosinin birlikte kullanımı ciddi hipotansiyona yol açmamaktadır. Tadalafilin 0,4 mg tamsulosin dışında alfa blokörlerle kullanımı kontrendikedir. Ciddi böbrek ve karaciğer bozukluklarında doz kısıtlaması gerekmektedir (69, 70).

a.5.6) Olgu Bazında PDE5 İnhibitörü Kullanımı

Diyabet olgularında, ED prevalansı üç kat daha fazladır. HbA1c anlamında diabet kontrolü ED prevalansını azaltmaktadır. Günlük 5 mg tadalafil kullanımı diyabetli olgularda etkili olup kesildikten sonra bu etki 12 ay devam edebilmektedir (90).

Hipertansiyon tedavisi alan olgularda, ED prevalansı %25’dir. PDE5 inhibitörleriyle birlikte antihipertansif alınması (angiotensin-konverting enzim inhibitörleri, kalsiyum blokörleri, beta blokörler, diüretikler) kan basıncında bir miktar düşmeye yol açabilir, fakat bu etki minördür.

Obesite ve metabolik sendromda, ED dolaşımdaki düşük androjen düzeyiyle ilgili olup PDE5 inhibitörleri etkili olmaktadır.

Dislipidemide, lipid düşürücü tedavi ereksiyonu da düzelticidir. Statin tedavisi ereksiyonu ve PDE5 inhibitör etkinliğini artırmaktadır. Sildenafille cevap alınamayan hiperkolesterolemik vakalarda sildenafille günde 40 mg atorvastatin eklenmesiyle ereksiyon kalitesinde düzelmeye bildirilmiştir (91).

Hipogonadizmde PDE5 inhibitörleri etkili değildir. Testosteron ve PDE5 İnhibitörü kombinasyonunda etki %33’den %90’a yükselmektedir.

BPH’da PDE5 inhibitörleri; hem alt üriner sistem semptomlarını hem de sertleşme bozukluğunu düzeltmektedir.

Sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası geçici kavernöz sinir hasarı; peniste hipoksi, düz kas apoptozisi, fibrozis ve venooklusif disfonksiyona yol açmaktadır. Günlük 5 mg tadalafil ile erken penil rehabilitasyonun sonuçları netleşmemiştir.

Depresyonda, PDE5 inhibitörü kullanımı ED ve depresyon semptomlarında düzelme sağlamaktadır.

a.5.7) PDE5 İnhibitörü Seçimini Etkileyen Faktörler

Yaş; 65 yaşın üzerindeki erkekler uzun etkili PDE5 inhibitörlerini tercih ederler ve genellikle sabah uyandıktan sonra ilişkide bulunurlar. Yemek ve alkol sonrası ilişkilerde yine uzun etkili PDE5 inhibitörleri tercih edilmektedir. Kadınların çoğu eşlerinin doğallık yönünden tadalafil kullanmasını tercih etmekte, sık ilişkide bulunanlar da uzun etkili tercih etmektedir. Hastanın beklentileri ve deneyimleri, ilaca bağlı yan etkiler, ED tedavisin de daha önce kullandığı ilaçlar, ilişki sıklığı, aldığı diğer ilaçlar ve kardiyak hastalıklar seçiminde etkilidir (92).

b) İntraüretral tedaviler

Korpus spongiosum ile korpus kavernozum arasında bağlantı olduğunun ortaya çıkmasından (93). Daha sonra, bu vasküler bağlantılar ile ilacın üretradan kavernoza boşluklara geçebileceği gösterilmiştir. MUSE (Medicated urethral system for erection- Ereksiyon için ilaçlı üretral taşıma sistemi), uzunluğu 3,5 cm ve çapı 3,2 mm olan içi boş bir gövdeden oluşan bir poliprolen aplikatörden oluşmaktadır. Uç kısmı 1000 mg kadar olan dozlarda (125, 250, 500 ve 1000 mg'lik) Prostaglandin E1 (PGE1- Alprostadil) den oluşan katı bir pellet içermektedir. Uygulama öncesinde, hasta idrarını yapar. Çünkü pellet idrarla temas ettiğinde eriyerek şekilde geliştirilmiştir. Penis vertikal olarak tutularak, aplikatör üretraya sokulur ve aplikatördaki düğmeye basılarak ilacın dağılması sağlanır. Penise yapılacak birkaç dakikalık masajla ilacın dağılması ve emilmesi sağlanır. 5-10 dk içinde ereksiyon gerçekleşmekte ve yaklaşık olarak 30-60 dk sürmektedir. Toplam 1511 erkeğin katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada %64,9 oranında başarı tespit edilmiştir. Ancak diğer çalışmalarda daha düşük başarı elde edilmiş ve hastalar daha çok oral ajanları kullanmayı tercih etmişlerdir (94). İntraüretral yolla ED tedavisinde kullanılmak üzere, PGE1 ile Prazosin kombinasyonu, PGE1 analogu olan Misoprostol ve yeni NO vericileri (diazenyumdiolat sınıfı ilaçlar) üzerinde çalışmalar sürmektedir. Yan etkiler nadiren üretral ağrı, kanama ve priapizm olabilmektedir.

c) İntrakavernozal enjeksiyon tedavileri

İntrakavernozal farmakoterapi, 80'li yıllarda papaverin ve fenoksibenzamin gibi ajanların intrakavernozal enjeksiyonu ile popülerite kazanmış (95, 96) ve ED için cerrahi olmayan etkili ve geniş oranda kullanılan ilk tedavinin oluşturulmasına yol açmıştır. Papaverin (selektif olmayan PDE inhibitörü) ve Fentolamin (α -1 adrenoseptör blokeri) başlangıçta tek başına

yada kombinasyon olarak kullanılmışlardır. Ancak, priapizme ve intrakavernöz düz kaslarda iskemik hasara neden olan uzamış yanıt görülmesi nadir değildir. PGE-1'in (Alprostadil), FDA tarafından intrakavernozal kullanım için onaylanması papaverine alternatif olarak geniş oranda kullanılmasını sağlamıştır. PGE-1'in etkinliği papaverine benzer ancak uzamış yanıt çok daha azdır. Ayrıca, PGE-1 ile intrakavernöz fibrozise daha az eğilim gözlenmektedir. Ancak, PGE-1'in dezavantajı, hastaların çoğunun enjeksiyon sonrası prostoglandinlerle indüklenen intrakorporal ağrı reseptörleri nedeni ile oluşan ağrıdan yakınmalarıdır. İlaç korpus kavernozumlarından birinin içine self-enjeksiyon ile yapılır. Aseptik şartlar altında penisin proksimal yarısına, dorsolateral bölgeden yapılan enjeksiyon en uygun yöntemdir. Korpus kavernozumları arasındaki septum inkomplet olduğundan ilaç diğer tarafa da geçer. İntrakavernozal yolla diğer vazodilatör ajanlarda kullanılmaktadır. VIP, NO ve PGE-1, fenoksibenzamin, papaverin kombinasyonları da kullanılmaktadır. Ortalama başarı oranları %65'dir. İntrakavernozal farmakoterapinin başlıca komplikasyonları; priapizm, ağrılı ereksiyon, ereksiyon deformitelerine neden olabilen hematoma oluşumu ve erektil dokuda fibrozistir. Hastalara tedaviye başlamadan önce sakıncaları anlatılmalı ve ereksiyonun 4 saatten fazla sürmesi durumunda yapılması gerekenler hakkında yazılı bilgi formları verilmelidir (97).

2.3.4.3. Vakum cihazları

Vakum sistemleri; saydam bir silindir, negatif basınç oluşturmaya yarayan bir pompa ve konstriktor halkadan oluşmaktadır. ED için vakum cihazlarının kullanımının altında yatan temel kural, vakumun emici etkisi ile arteriyel dolmuş ve korpuslarda depolanmayı sağlamaktır. Rijiditenin devam ettirilmesi bir sıkıcı halka ile sağlanır. Uygulama sırasında penis silindirin içine yerleştirilir, ardından elle veya elektriksel sistemle silindirin içerisinde negatif basınç oluşturulur. Ereksiyon sağlandıktan sonra sıkıcı halka penis radiksinde yerleştirilir. Yöntem invaziv olmayıp, cihaz ucuzdur ve diğer medikal tedavi yöntemleri ile beraber kullanılabilir. Yan etkiler olan peteşiyel kanamalar ve ekimoz nadiren görülür. Dezavantajı, hastaların yöntemi doğal bulmamaları, penis distalinde soğukluk ve ejakulasyon sırasında sıkıcı halkanın neden olduğu rahatsızlıktır. Tatminkar ereksiyon sağlama oranları % 60-94 arasında bildirilmiştir (98, 99).

2.3.4.4. Cerrahi Tedaviler

ED için uygulanan cerrahi tedaviler arasında venöz kaçağın düzeltilmesi, arteryel revaskülarizasyon ve penil protez yerleştirilmesi bulunmaktadır. Bunlardan sadece penil protezlerde, tatmin edici sonucun elde edilebildiği söylenebilir (69, 70).

a) Venöz Kaçağın Düzeltilmesi

ED nedenlerinden olan venöz kaçağın, derin dorsal venin ligasyonu ile tedavi edilmesidir. Ancak fonksiyonlarda düzelme genelde sadece geçicidir.

b) Arteryel Revaskülarizasyon

Arteryel revaskülarizasyonun amacı penise gelen kan akımını arttırmaktır. Major pelvik travma nedeni ile internal arterlerin lokalize bloke olduğu genç hastalarda bir seçenek olabilir. Verici damar genellikle inferior epigastrik arterdir. Mobilize edilip dorsal arter veya dorsal arter ile derin dorsal venin kombinasyonuna anastomoz edilmektedir. Uzun dönemde sıklıkla başarısızlık gözlenmektedir (100).

c) Penil Protez Yerleştirilmesi

Penil protez uygulaması, birinci ve ikinci basamak tedavilerin başarısız olduğu durumlarda hastalara son seçenek olarak sunulmaktadır. Protezler 3 temel formda bulunmaktadır: semirijid tek parça sınırlı gevşeklik ve rijiditeye sahip cihazlar, iki parçalı şişirilebilir cihazlar ve üç parçalı normale en yakın olan şişirilebilir cihazlar. Cerrahi olarak her iki korpusun insizyonunu ve dilatasyonunu takiben silikon protezler yerleştirilir. Üç parçalı protezlerde pompa skrotuma, rezervuar mesane anterolateraline ekstrapitoneal olarak yerleştirilir. Postoperatif dönemde enfeksiyon, mekanik sorunlar (inflatable protezlerde) ve erozyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Penil protez implantasyonu uygulanan hastaların yaklaşık %90'ı tam memnuniyet bildirmişlerdir. Ayrıca partner memnuniyeti de %80 dolaylarında bildirilmiştir (101).

3 - GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İstanbul B.E.A.H. HADYEK) ‘dan alınan 2014-12 nolu proje onayı ile İstanbul B.E.A.H Deneysel Cerrahi Araştırma ve Beceri Geliştirme Eğitim Merkezi (BADABEM) ‘de yapıldı. Çalışmanın tüm giderleri, İstanbul B.E.A.H Eğitim Planlama Kurulu’ ndan alınan onayla döner sermaye bütçesinden karşılandı. Çalışmaya 250-330 gr ağırlığında sağlıklı, 5 haftalık 30 Adet Sprague Dawley ırkı erkek sıçan dahil edildi. Çalışma süresince sıçanlara limitsiz olacak şekilde musluk suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi verildi. Hayvanlar 22 santigrad derece (°C) sıcaklıkta, 12 saat aydınlıkta ve 12 saat karanlıkta kalacak şekilde takip edildi.

Sıçanlar her biri 10 sıçandan oluşan 3 gruba randomize edildi. Kontrol grubuna (K), 4 hafta boyunca hergün aynı saatler arasında (12:00 – 14:00) plasebo olarak sadece musluk suyu (5 cc/kg/gün) gavaj yöntemiyle verildi. Paroxetin grubuna (P), 5 cc/kg musluk suyunda çözülmüş 20 mg/kg paroxetin (çözeltinin 1 ml’inde 4 mg paroxetin bulundu) 4 hafta boyunca hergün aynı saatler arasında (12:00 – 14:00) gavaj yöntemiyle verildi. Paroxetin + tadalafil grubuna (P+T), P’deki gibi paroxetin çözeltisi verilmesini takiben 1 cc/kg musluk suyunda çözülmüş 5 mg/kg tadalafil (çözeltinin 1 ml’inde 5 mg tadalafil bulundu) 4 hafta boyunca hergün aynı saatler arasında (12:00 – 14:00) gavaj yöntemiyle verildi.

29.günde ratlar, müdahaleden 15 dakika önce 5 mg/kg ksilazin, 65 mg/kg ketaminin kas içi uygulaması ile genel anestezi altında, supine pozisyonda traş edildikten sonra suprapubik vertikal insizyonla katlar geçildi ve penis eksize edildi. Ardından sıçanlar yüksek doz pentobarbital (150 mg/kg) ile sakrifiye edildi. Rezeke edilen penil dokuların distal 1/3 kısmı immünohistokimyasal inceleme için İstanbul B.E.A.H. Patoloji Departmanına, proximal 2/3 kısmı ise içinde PBS (NaCl-Fosfat tanponu, 0.02 M, pH 7.29) bulunan buz içindeki petri kabına alındı ve çevre dokularından temizlenip elisa yöntemiyle çalışılmak için Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji laboratuvarına götürüldü.

Histopatolojik Analizler:

Rezeke edilen sıçan penislerinin distal kısımları %10'luk tamponlu formaldehid solüsyonu içinde patolojik incelemeye gönderildi. Dokular %10'luk tamponlu formaldehid solüsyonunda 1 gün boyunca fikse edildi. Dokunun tamamı örneklendi. Rutin doku takip işlemlerinin ardından parafin bloklara gömüldü. 4 µm kalınlığında kesitler alındı. İmmünohistokimyasal inceleme için lizin kaplı lamlara alınan dokulara nNOS, iNOS, eNOS antikoları uygulandı. Tüm dokular pozitif kontrollü olarak çalışıldı. Preparatlar ışık mikroskopi altında (Olympus BX51) boyanma yoğunluklarını açısından değerlendirildi. Sıçanlardan alınan doku örneklerinin incelemesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarında örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen aynı patolog tarafından körlemesine yapıldı.

Boyanma yoğunluğu penil dokuda korpus kavernozum, penil dorsal bölge sinir ve üretra olmak üzere 3 farklı alanda araştırıldı. Skorum semikantitatif olarak 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=yoğun olacak şekilde yapıldı. Grup veri değerlerin karşılaştırılmasında nonparametrik Kruskal-Wallis test, post test olarak Dunn's Multiple Comparison Test kullanıldı. Sonuçlar Ortalama ± SH olarak verildi ve $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Korpus kavernozumda NOS Enzim Aktivitesi Tayinleri

Penislerden gland penis ve üretra ayrılıp korpus kavernozum dokusu elde edildi. Korpus kavernozum dokuları küçük parçalara bölündü ve soğuk PBS tamponundaki buz içinde 16000 rpm'de 3 dakika homojenize edildi (Ultra Turrax Type T25-B, IKA Labortechnik, Germany). Bu homojenat buz üzerine cam homojenizatör ile tekrar homojenize edildikten sonra ultrasonifikasyonu takiben iki donma çözünme döngüsüne tabi tutuldu. Elde edilen homojenat -20° C'de 5000 rpm'de 30 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantta xNOS (nNOS, eNOS, iNOS) tayinleri spektrofotometrik olarak yapıldı.

xNOS enzim düzeyleri 100 ml homojenat kullanılarak, Cloud-Clone Corp (Houston TX, USA) sıçan ELISA kitleri ile 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik (Biotek ELİSA Reader) olarak ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak hesaplandı ve elde edilen verilerin istatistik analizi "Graph Pad, Prizm 5" istatistik programı kullanılarak yapıldı. Grupların verileri normal dağılım gösterdiğinden değerlerin karşılaştırılmasında parametrik testlerden one-way ANOVA ve Post Hoc olarak Tukey kullanıldı. Sonuçlar Ortalama ± SH olarak verildi ve $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

4 - BULGULAR

a) İmmünohistokimyasal Bulgular

Her 3 grupta nNOS(n1), iNOS(n2) ve eNOS(n3) boyanmaları sırasıyla korpus kavernozumda (tablo 4), sinir dokusunda (tablo 7) ve üretrada (tablo 10) skorlandı.

Tablo 4. xNOS korpus kavernozum histoloji değerleri

Rat No	nNOS			iNOS			eNOS		
	Kn1	Pn1	P+Tn1	Kn2	Pn2	P+Tn2	Kn3	P3	P+T3
1	2,	1,	1,	2,	2,	2,	2,	2,	2,
2	3,	1,	1,	3,	2,	3,	3,	2,	3,
3	3,	0,	1,	2,	2,	2,	3,	1,	2,
4	2,	0,	2,	2,	3,	2,	2,	2,	2,
5	3,	1,	2,	3,	2,	3,	3,	2,	3,
6	2,	2,	2,	2,	2,	3,	3,	1,	2,
7	3,	1,	1,	2,	2,	2,	3,	2,	3,
8	3,	0,	0,	3,	3,	3,	3,	2,	3,
9	3,	0,	1,	3,	2,	2,	3,	2,	2,
10	3,	0,	1,	2,	2,	2,	3,	1,	2,

Korpus kavernozum dokusundaki xNOS enzimlerinin herbirinin immünohistokimyasal analiz skorlarına Ortalama \pm SH (tablo5) olarak hesaplanıp post test olarak Dunn's Multiple Comparison Test (tablo 6) kullanıldığında n1 ve n3 enzim düzeyinde istatistiksel düzeyde anlamlılıklar saptandı. n2 düzeylerinde ise ilaç uygulamalarının bir değişiklik oluşturmadığı görüldü Kn1 ile Pn1 arasındaki istatistiksel anlamlılık $p<0,001$; Kn1 ile P+Tn1 arasındaki istatistiksel anlamlılık $p<0,01$; Kn3 ile Pn3 arasındaki istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak saptandı. Paroksetin tedavisi korpus kavernozumda nNOS ve eNOS düzeylerini düşürdüğü; paroksetin + tadalafil tedavisi bu düşüşü engelleyici yönde etki gösterdiği saptandı.

Tablo 5. Korpus kavernozumda xNOS skorlarının ortalama değerleri

N= 10	Kn1	Pn1	P+Tn1	Kn2	Pn2	P+Tn2	Kn3	Pn3	P+Tn3
Ortalama	2,7	0,60	1,2	2,4	2,2	2,4	2,8	1,7	2,4
\pmSH	$\pm 0,15$	$\pm 0,22$	$\pm 0,20$	$\pm 0,16$	$\pm 0,13$	$\pm 0,16$	$\pm 0,13$	$\pm 0,15$	$\pm 0,16$

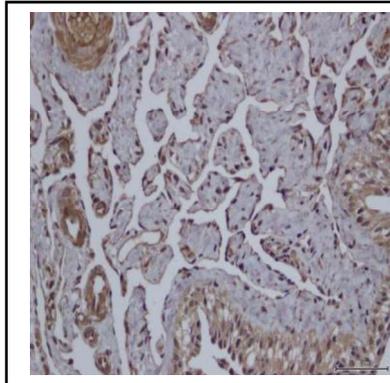
KORPUS KAVERNOZUM

nNOS

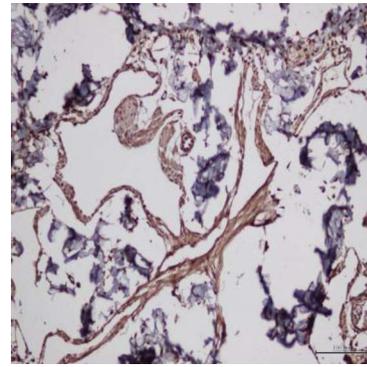
eNOS

iNOS

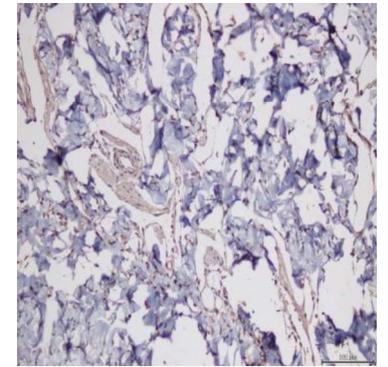
Plasebo



Resim 1

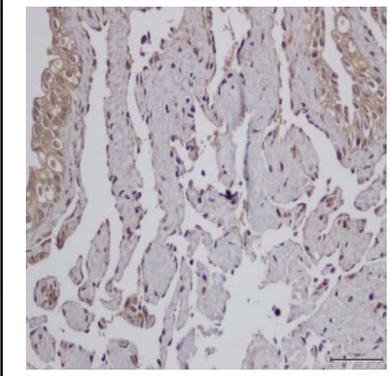


Resim 2

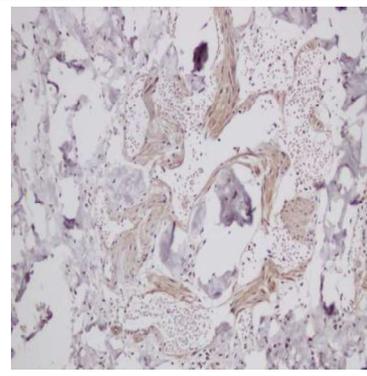


Resim 3

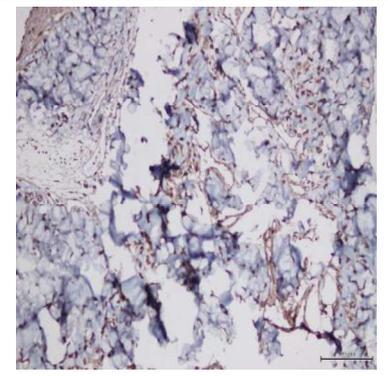
Paroksetin



Resim 4

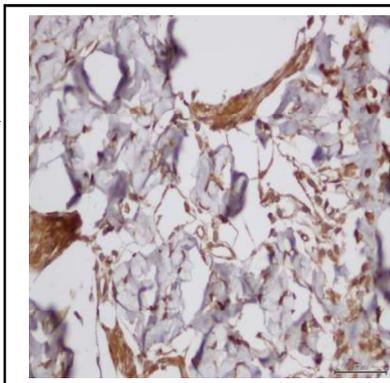


Resim 5

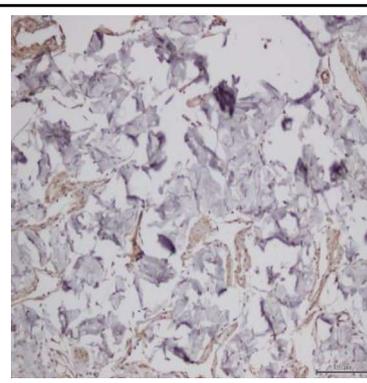


Resim 6

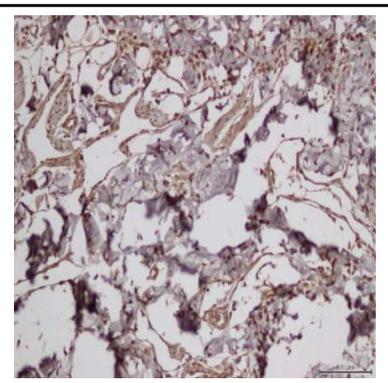
**Paroksetin
+
Tadalafil**



Resim 7



Resim 8



Resim 9

Resim 1. Kontrol grubunda kavernöz sinüs endotel hücrelerinde kuvvetli nNOS boyanması izleniyor (x400)

Resim 2. Kontrol grubunda kavernöz sinüs endotel hücrelerinde orta şiddetli eNOS boyanması görülüyor (x200)

Resim 3. Kontrol grubunda kavernöz sinüs endotel hücrelerinde iNOS boyanması görülüyor (x200)

Resim 4. Paroksetin grubunda kavernöz sinüs endotel hücrelerinde orta şiddetli nNOS boyanması görülüyor (x400)

Resim 5. Paroksetin grubunda kavernöz sinüste endotel hücrelerinde hafif şiddetli eNOS boyanması görülüyor (x200)

Resim 6. Paroksetin grubunda kavernöz sinüs endotel hücrelerinde hafif şiddetli iNOS boyanması izleniyor (x200)

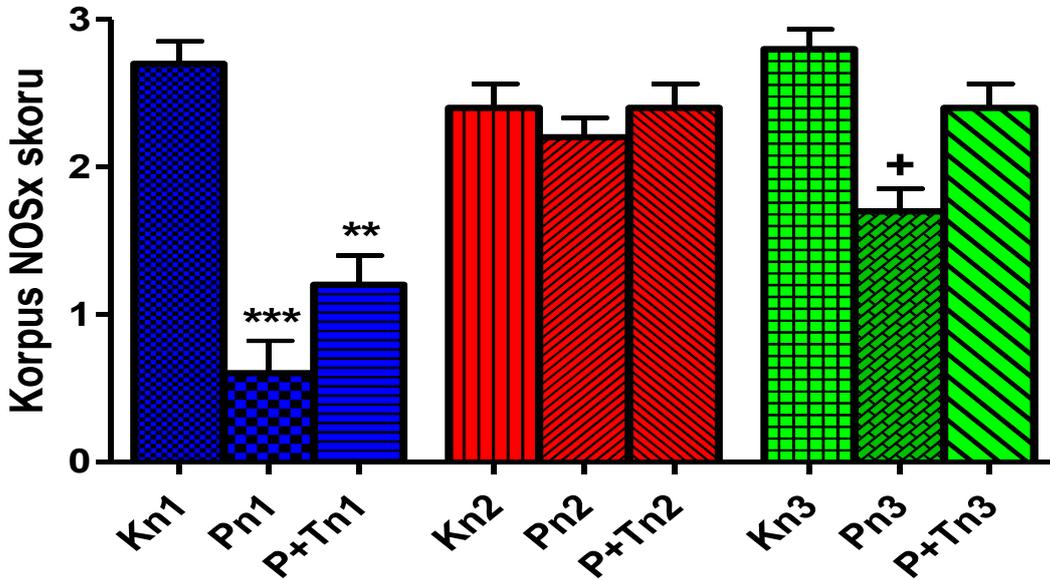
Resim 7. Tadalafil + Paroksetin grubunda kavernöz sinüs endotel hücrelerinde kuvvetli nNOS boyanması görülüyor (x400). Resim 4'e kıyasla daha yoğun immünreaktivite izlendiğine dikkat ediniz

Resim 8. Tadalafil + Paroksetin grubunda kavernöz sinüs endotel hücrelerinde belirgin eNOS boyanması görülüyor (x200). Resim 5'e kıyasla daha yoğun immünreaktivite izleniyor

Resim 9. Tadalafil + Paroksetin grubunda kavernöz sinüs endotel hücrelerinde orta şiddetli iNOS boyanması görülüyor (x200). Resim 6'ya kıyasla daha yoğun immünreaktivite izleniyor

Tablo 6. Korpus kavernozumda xNOS grup veri değerlerin karşılaştırılması

Tablo Analizi	Kruskal-Wallis test	
P değeri	< 0,0001	
Kesin veya yaklaşık P değeri	Gaussian Approximation	
P değeri anlamlılığı	***	
Ortalama varyasyandaki anlamlılık (P < 0,05)	Evet	
Grup Sayısı	9	
Kruskal-Wallis istatistiği	54,42	
Dunn's Multiple Comparison Test	Değer Ortalamalarındaki Farklılık	Anlamlılık P < 0.05
Kn1 vs Pn1	54,35	Evet***
Kn1 vs P+Tn1	45,05	Evet**
Pn1 vs P+Tn1	-9,300	Hayır
Kn2 vs Pn2	7,100	Hayır
Kn2 vs P+Tn2	0,0	Hayır
Pn2 vs P+Tn2	-7,100	Hayır
Kn3 vs Pn3	36,65	Evet*
Kn3 vs P+Tn3	14,20	Hayır
P3 vs P+Tn3	-22,45	Hayır



Şekil 6: Korpus kavernozum dokusundaki xNOS enzimlerinin herbirinin immünohistokimyasal analizleri.

***P<0,001, **P<0,01 K ile karşılaştırma (n1), +P<0,05 K ile karşılaştırma (n3)

Tablo 7. xNOS sinir dokusu histoloji değerleri

Rat No	nNOS			iNOS			eNOS		
	Kn1	Pn1	P+Tn1	Kn2	Pn2	P+Tn2	Kn3	Pn3	P+Tn3
1	3,	1,	1,	1,	1,	1,	0,	0,	0,
2	2,	0,	1,	0,	0,	0,	0,	0,	0,
3	3,	0,	1,	1,	0,	1,	0,	0,	0,
4	3,	1,	2,	0,	0,	0,	0,	0,	0,
5	2,	0,	0,	0,	0,	0,	0,	0,	0,
6	2,	0,	1,	0,	0,	0,	0,	0,	0,
7	2,	0,	2,	1,	1,	1,	0,	0,	0,
8	3,	1,	2,	0,	0,	0,	0,	0,	0,
9	2,	0,	1,	0,	0,	0,	0,	0,	0,
10	3,	0,	0,	0,	0,	0,	0,	0,	0,

Sinir dokusundaki xNOS enzimlerinin herbirinin immünohistokimyasal analiz skorlarına Ortalama \pm SH (tablo8) olarak hesaplanıp post test olarak Dunn's Multiple Comparison Test (tablo 9) kullanıldığında n1 enzim düzeyinde istatistiksel düzeyde anlamlılıklar saptandı. n2 ve n3 düzeylerinde ise ilaç uygulamalarının bir değişiklik oluşturmadığı görüldü. Kn1 ile Pn1 arasındaki istatistiksel anlamlılık $p < 0,001$ olarak saptandı. P+Tn1 enzim düzeylerinde yükselme olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Sinir dokusundaki paroksetin tedavisiyle düşen nNOS düzeyleri, paroksetin + tadalafil tedavisiyle düzeldiği, normal sayılabilecek seviyelere geldiği saptandı.

Tablo 8. Sinir dokusunda xNOS skorlarının ortalama değerleri

N= 10	Kn1	Pn1	P+Tn1	Kn2	Pn2	P+Tn2	Kn3	Pn3	P+Tn3
Ortalama	2,5	0,30	1,10	0,30	0,20	0,30	0,0	0,0	0,0
\pm SH	\pm 0,16	\pm 0,15	\pm 0,23	\pm 0,15	\pm 0,13	\pm 0,15			

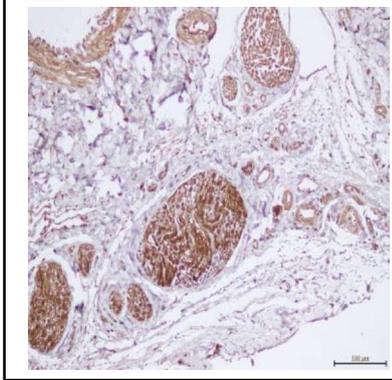
SİNİR DOKUSU

nNOS

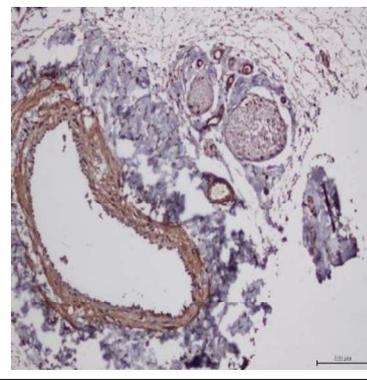
eNOS

iNOS

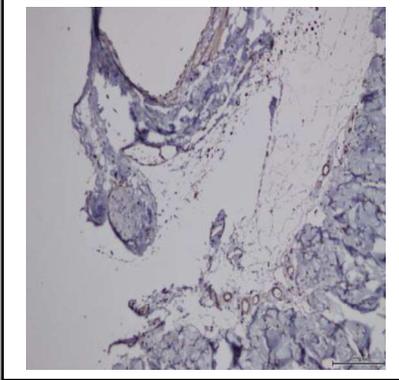
Plasebo



Resim 10

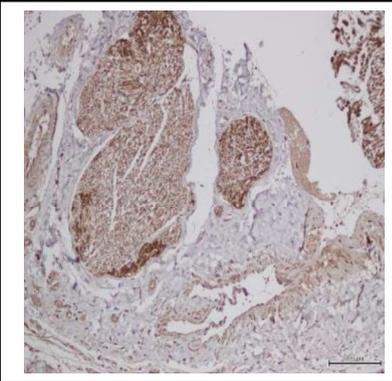


Resim 11

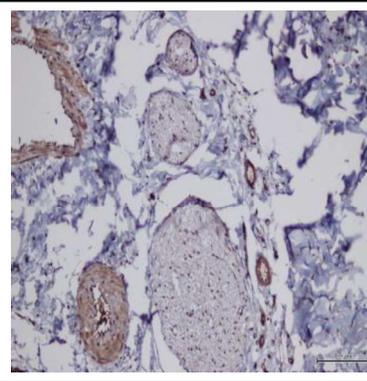


Resim 12

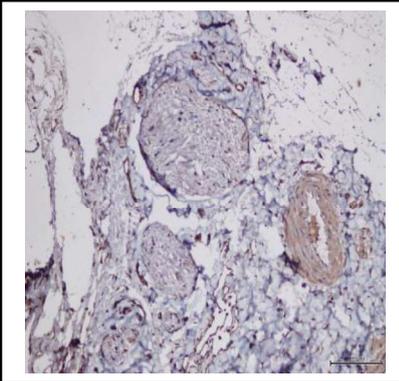
Paroksetin



Resim 13

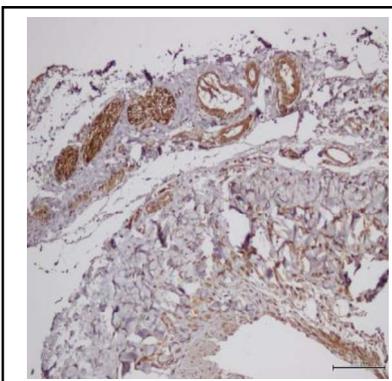


Resim 14

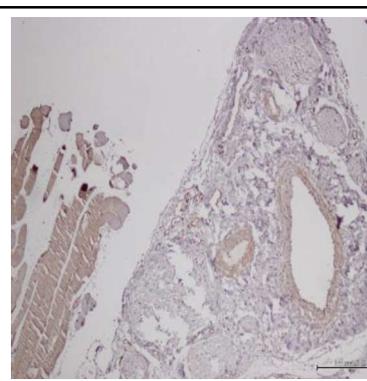


Resim 15

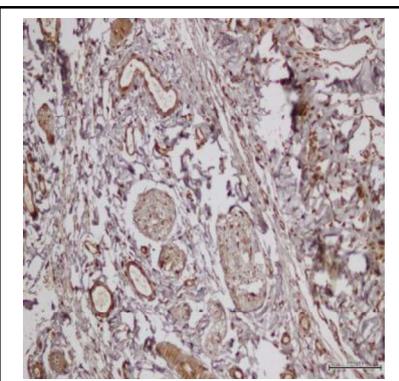
**Paroksetin
+
Tadalafil**



Resim 16



Resim 17



Resim 18

Resim 10. Kontrol grubunda sinir dokusunda kuvvetli nNOS boyanması görülüyor (x200)

Resim 11. Kontrol grubunda sinir dokusunda beklendiği gibi eNOS boyanması izlenmiyor (x200)

Resim 12. Kontrol grubunda vasküler yapıda immünreaktivite izlenirken sinir dokusunda iNOS boyanması görülüyor. (x200)

Resim 13. Paroksetin grubunda sinir dokusunda hafif şiddetli nNOS boyanması izleniyor (x200)

Resim 14. Paroksetin grubunda yalnızca vasküler yapıda hafif şiddetli eNOS boyanması görülürken, sinir dokusunda boyanma izlenmiyor (x200)

Resim 15. Paroksetin grubunda sinir dokusunda iNOS boyanması görülmezken, vasküler yapıda hafif şiddetli boyanma görülüyor (x200)

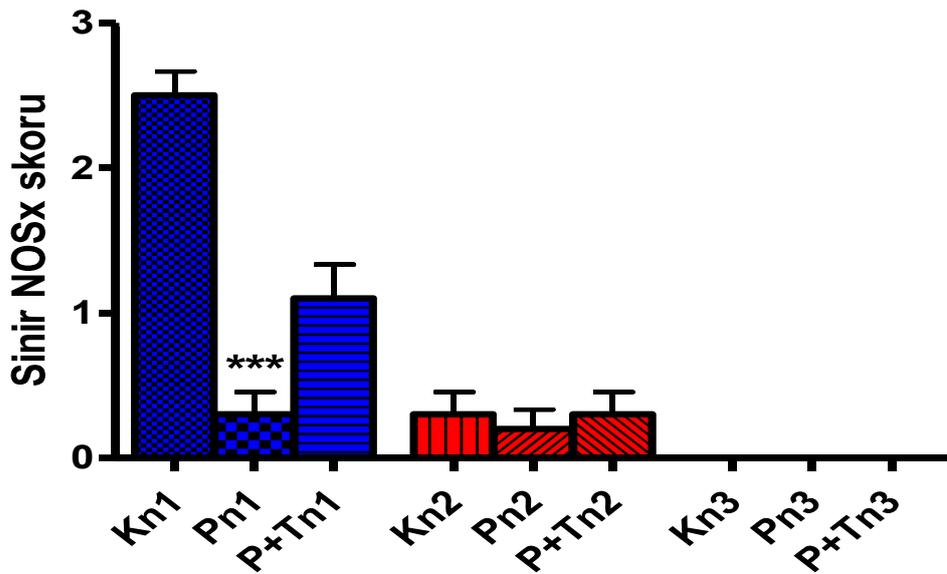
Resim 16. Tadalafil + Paroksetin grubunda vasküler yapılarla birlikte sinir dokusunda kuvvetli nNOS boyanması izleniyor (x200). Resim 13'e kıyasla daha yoğun immünreaktivite izlendiğine dikkat ediniz

Resim 17. Tadalafil + Paroksetin grubunda vasküler yapıda eNOS boyanması görülürken sinir dokusunda immünreaktivite izlenmiyor (x200)

Resim 18. Tadalafil + Paroksetin grubunda vasküler yapılarda orta şiddetli boyanma izlenirken sinir dokusunda zayıf iNOS boyanması görülüyor (x200)

Tablo 9. Sinir dokusunda xNOS grup veri değerlerin karşılaştırılması

Tablo Analizi	Kruskal-Wallis test	
P değeri	< 0,0001	
Kesin veya yaklaşık P değeri	Gaussian Approximation	
P değer anlamlılığı	***	
Ortalama varyasyandaki anlamlılık (P < 0,05)	Evet	
Grup Sayısı	9	
Kruskal-Wallis istatistiği	56,7	
Dunn's Multiple Comparison Test	Değer Ortalamalarındaki Farklılık	Anlamlılık P < 0,05
Kn1 vs Pn1	42,2	Evet***
Kn1 vs P+Tn1	19,4	Hayır
Pn1 vs P+Tn1	-22,9	Hayır
Kn2 vs Pn2	3,85	Hayır
Kn2 vs P+Tn2	0,0	Hayır
Pn2 vs P+Tn2	-3,85	Hayır
Kn3 vs Pn3	0,0	Hayır
Kn3 vs P+Tn3	0,0	Hayır
Pn3 vs P+Tn3	0,0	Hayır



Şekil 7: Sinir dokusundaki xNOS enzimlerinin herbirinin immünohistokimyasal analizleri.

***p<0,001 K ile karşılaştırma.

Tablo 10. xNOS üretra dokusunda histoloji değerleri

Rat No	nNOS			iNOS			eNOS		
	Kn1	Pn1	P+Tn1	Kn2	Pn2	P+Tn2	Kn3	Pn3	P+Tn3
1	2,	2,	3,	2,	2,	2,	2,	2,	2,
2	3,	3,	3,	3,	3,	3,	3,	3,	3,
3	2,	3,	2,	2,	2,	2,	2,	2,	2,
4	2,	2,	2,	2,	2,	3,	3,	2,	3,
5	3,	3,	3,	3,	3,	3,	3,	3,	3,
6	3,	2,	3,	2,	3,	2,	3,	3,	2,
7	2,	2,	2,	2,	2,	2,	2,	2,	2,
8	3,	3,	3,	3,	3,	2,	3,	3,	2,
9	3,	3,	3,	2,	2,	2,	3,	2,	2,
10	3,	2,	2,	3,	2,	3,	3,	2,	3,

Üretra dokusundaki xNOS enzimlerinin herbirinin immünohistokimyasal analiz skorlarına Ortalama \pm SH (tablo11) olarak hesaplanıp post test olarak Dunn's Multiple Comparison Test (tablo 12) kullanıldığında tüm enzim düzeyinde istatistiksel düzeyde anlamlılıklar saptanmadı, ilaç uygulamalarının bir değişiklik oluşturmadığı görüldü.

Tablo 11. Üretrada xNOS skorlarını ortalama değerleri

N= 10	Kn1	Pn1	P+Tn1	Kn2	Pn2	P+Tn2	Kn3	Pn3	P+Tn3
Ortalama	2,6	2,5	2,6	2,4	2,4	2,4	2,7	2,4	2,4
\pm SH	\pm 0,16	\pm 0,16	\pm 0,16	\pm 0,16	\pm 0,16	\pm 0,16	\pm 0,15	\pm 0,16	\pm 0,16

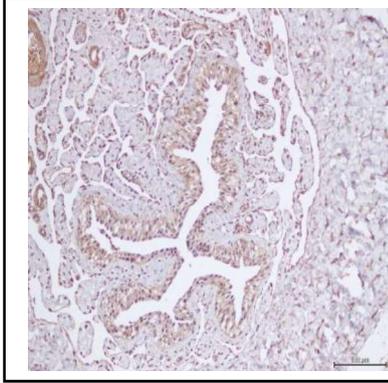
ÜRETRA DOKUSU

nNOS

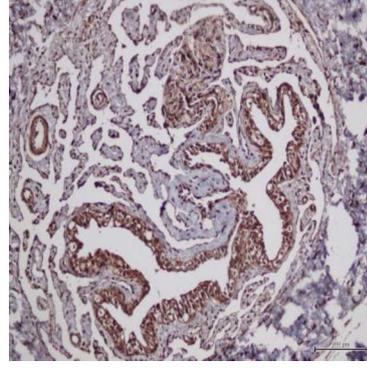
eNOS

iNOS

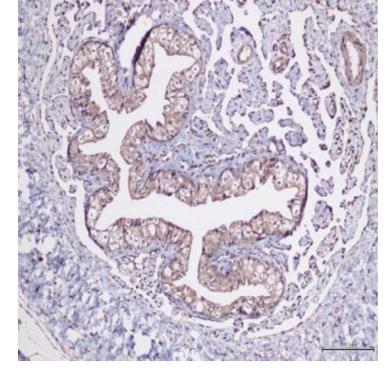
Plasebo



Resim 19

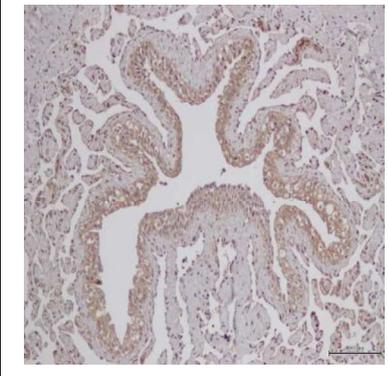


Resim 20

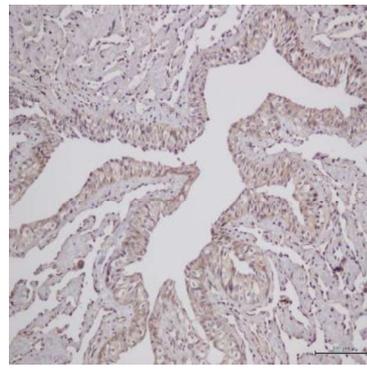


Resim 21

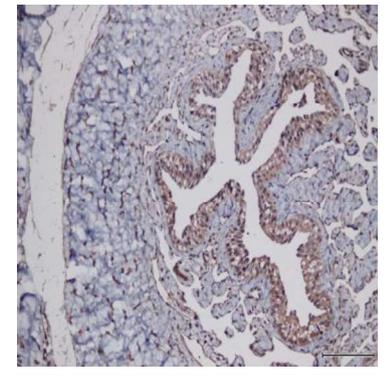
Paroksetin



Resim 22



Resim 23

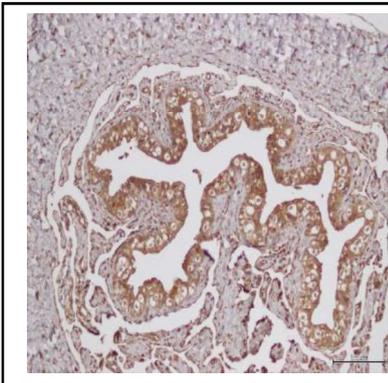


Resim 24

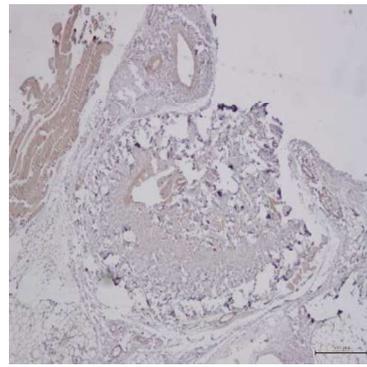
Paroksetin

+

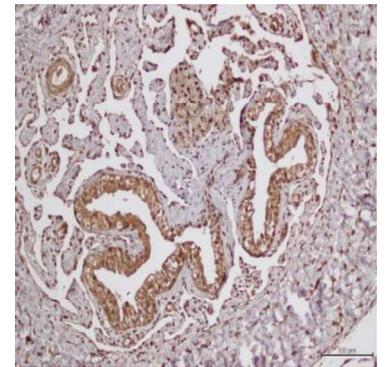
Tadalafil



Resim 25



Resim 26



Resim 27

Resim 19. Kontrol grubunda üretrada hafif şiddetli nNOS boyanması görülüyor (x200)

Resim 20. Kontrol grubunda üretrada orta şiddetli eNOS boyanması görülüyor (x200)

Resim 21. Kontrol grubunda üretrada iNOS boyanması görülüyor (x200)

Resim 22. Paroksetin grubunda üretrada hafif şiddetli nNOS boyanması görülüyor (x200)

Resim 23. Paroksetin grubunda üretrada hafif şiddetli eNOS boyanması görülüyor (x200)

Resim 24. Paroksetin grubunda üretrada hafif şiddetli iNOS boyanması izleniyor (x200)

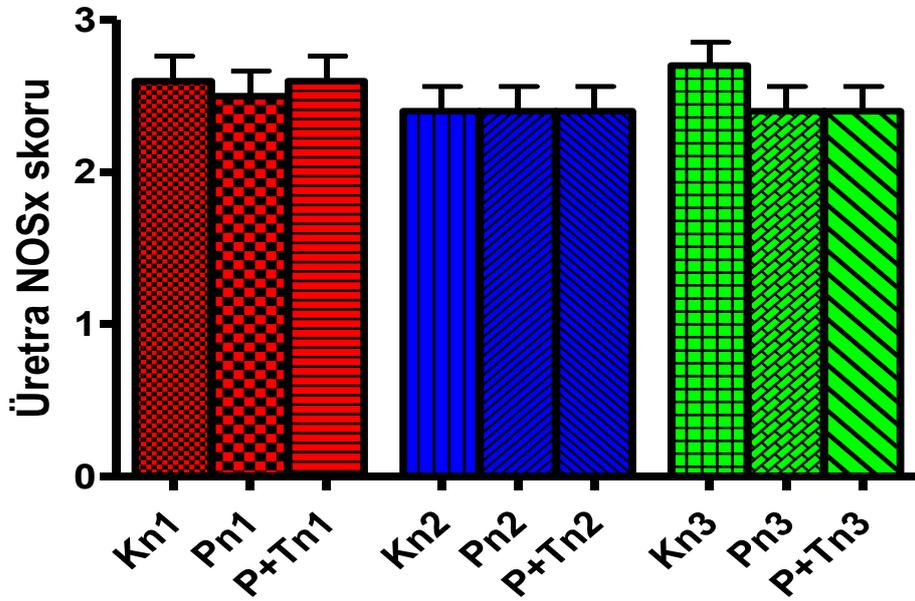
Resim 25. Tadalafil + Paroksetin grubunda üretrada kuvvetli nNOS boyanması izleniyor (x200). Resim 22'ye kıyasla daha yoğun immünreaktivite izlendiğine dikkat ediniz.

Resim 26. Küçük büyütmede Tadalafil + Paroksetin grubunda üretrada hafif şiddetli eNOS boyanması görülüyor (x40).

Resim 27. Tadalafil + Paroksetin grubunda üretrada orta şiddetli iNOS boyanması görülüyor (x200)

Tablo 12. Üretra dokusunda xNOS grup veri değerlerin karşılaştırılması

Tablo Analizi	Kruskal-Wallis test	
P değeri	0,82	
Kesin veya yaklaşık P değeri	Gaussian Approximation	
P değer anlamlılığı	Anlamsız	
Ortalama varyasyandaki anlamlılık (P < 0,05)	Yok	
Grup Sayısı	9	
Kruskal-Wallis istatistiği	4,31	
Dunn's Multiple Comparison Test	Değer Ortalamalarındaki Farklılık	Anlamlılık P < 0,05
Kn1 vs Pn1	4,50	Hayır
Kn1 vs P+Tn1	0,0	Hayır
Pn1 vs P+Tn1	-4,50	Hayır
Kn2 vs Pn2	0,0	Hayır
Kn2 vs P+Tn2	0,0	Hayır
Pn2 vs P+Tn2	0,0	Hayır
Kn3 vs Pn3	13,5	Hayır
Kn3 vs P+Tn3	13,5	Hayır
Pn3 vs P+Tn3	0,0	Hayır



Şekil 8. Üretra dokusundaki xNOS enzimlerinin herbirinin immünohistokimyasal analizleri

b) ELİSA Bulguları

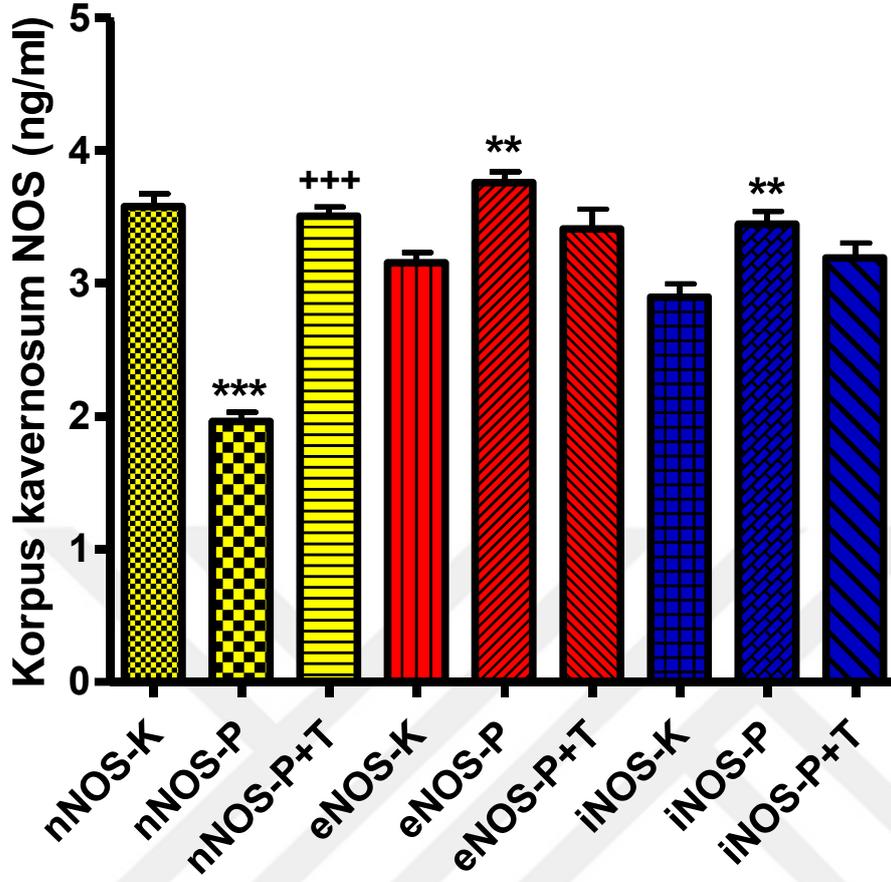
Korpus kavernozum dokusundaki xNOS enzimlerinin herbirinin ELİSA analiz sonuçları ortalama \pm SH (tablo 13) olarak hesaplanıp post test olarak Tukey's Multiple Comparison Test (tablo 14) kullanıldığında tüm enzim düzeyinde istatistiksel düzeyde anlamlılıklar saptandı. Kn1 ile Pn1 arası ve Pn1 ile P+Tn1 arasındaki istatistiksel anlamlılık $p < 0,001$; Kn2 ile Pn2 ve Kn3 ile Pn3 arasındaki istatistiksel anlamlılık $p < 0,01$ olarak hesaplandı. Paroksetin tedavisiyle nNOS azalırken, eNOS ve iNOS değerleri arttı ve paroksetine tadafil eklenmesiyle, bozulan değerler normale geldi.

Table 13. Gruplar arasında xNOS ELİSA verilerinin ortalama değerleri

	nNOS			eNOS			iNOS		
	K	P	P+T	K	P	P+T	K	P	P+T
Ortalama	3,5	1,9	3,5	3,1	3,7	3,4	2,8	3,4	3,1
\pm SH	0,09	0,06	0,06	0,07	0,08	0,14	0,10	0,09	0,11

Table 14. Korpus kavernozumda xNOS grup veri değerlerin karşılaştırılması

Tukey's Multiple Comparison Test	Ortalama Fark	Q	Anlamlılık $P < 0,05$
nNOS-K vs nNOS-P	1,615	16,60	Evet***
nNOS-P vs nNOS-P+T	-1,545	15,88	Evet***
eNOS-K vs eNOS-P	-0,6063	6,231	Evet**
iNOS-K vs iNOS-P	-0,5538	5,691	Evet**



Şekil 9: Korpus kavernozum dokusundaki xNOS enzimlerinin herbirinin ELİSA analizleri.
***P<0,001, **p<0,01; kendi K grubu ile kıyaslama
+++P<0,001; kendi P grubu ile kıyaslama

5 - TARTIŞMA

ABD’de her yıl mental hastalıklar nedeniyle tedavi gören insan sayısı artmaktadır (102). Bu da psikotropik medikasyonda anlamlı derecede artışa sebep olmuştur (103, 104). Antidepresan ajanlar, bu ilaçlar arasında en sıklıkla reçete edilen grubu oluşturmaktadırlar (105). ABD’de 2010 yılında, 11 milyar USD’ye mal olan, toplam 253,6 milyon antidepresan reçete edilip dağıtılmıştır (106, 107). Bununla birlikte, antidepresan ilaçların erkek fertilité ve semen kalitesini bozduğu (108- 111) ve bazı hayvan çalışmalarında erektil fonksiyon üzerine olumsuz etkileri olduğu (112-115) gösterilmiştir. SSRI tedavisi alan hastalarda yan etki olarak sexuel disfonksiyon görülmesi oldukça yaygındır (5, 8)

Sexüel disfonksiyonun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bu tür ilaçların nörona serotonin reuptakini inhibe ederek sinaptik aralıkta nörotransmitterleri artırdığı bilinmektedir. Yüksek dozdaki dopamin sexüel fonksiyona güç katarken, serotoninin yüksek değerleri sexüel davranış ve fonksiyonları inhibe etmeye meyilli olduğu gösterilmiştir (116). Özellikle dopamin ve serotonin reseptörlerinin subtiplerine göre uyarılması, ereksiyon ve ejakülasyona farklı etkiler yapmaktadır (117, 118) . Bu mekanizmaya dayanarak yüksek serotonin değerlerinin santral sinir sistemindeki bazı bölgeleri etkileyerek sexuel disfonksiyona neden olabileceği söylenmiştir. Bununla birlikte, tüm SSRI’lar beyindeki serotonin değerlerini benzer etkilediği halde, sexüel fonksiyon üzerine etkileri farklılık arz etmektedir.

nNOS gen kodundan yoksun transgenik knock-out sıçanlarda (nNOS⁻), kompensatuar mekanizmayla eNOS overekspresyonu sayesinde erektil fonksiyonun korunduğu; monitörize davranış test parametrelerinde, kavernoza sinire elektriksel stimülasyon cevabında, organ banyosunda korpus kavernoza striplerinin kontraktıl yanıtlarında nNOS⁻ sıçanla, kontrol grubu arasında fark saptanmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada penil homojenatların western blot analizinde eNOS protein değerlerinin kontrol grubuna göre nNOS⁻ sıçanlarda %20 arttığı (p<0,05), immunohistokimyasal boyamayla da eNOS boyanmanın nNOS⁻ sıçanlarda kontrol sıçanlara oranla baskın olduğu saptanmış (119).

Angula ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kavernoza sinir stimülasyonu yapılarak frekans bağımlı intrakavernoza basınç (ICP) artışları kaydedilmiş. Akut paroksetin uygulamasında, düşük frekansta da yüksek frekansta da paroksetin, NOS inhibitörü gibi davranıp ICP cevaplarının istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde düşmesine sebep olmuşken, citalopram uygulanan grupta herhangi bir değişiklik olmamış (112). Yapısal olarak NOS’a benzeyen sitokrom P450 izoenziminin, paroksetin tarafından potent inhibe edildiği,

citalopram tarafından ise zayıf inhibe edilmesinden, paroksetinin NOS aktivitesini güçlü inhibe edebileceği düşünülmüş (120, 121). 2 haftalık kronik tedavi sonrasında da paroksetin grubunda erektil cevap anlamlı derecede düşmüşken, citalopram grubunda değişmemiş. Plazma nitrit + nitrat değerleri paroksetin grunda %61 ($p<0,05$) düşmüşken, citalopram grubu kontrolle benzer çıkmış. Western blot analizinde ise, paroksetin alan grupta, penil dokudaki nNOS protein değerinde %31,2 ($p<0,01$) düşüş saptanmışken, citalopramda değişiklik saptanmamış. Paroksetin grubunda, kontrol grubuna göre eNOS ekspresyonunda anlamlılık arzedecek değişiklik saptanmamış olmasına rağmen sayısal değer olarak daha yüksek bulunmuş (36704 ± 2905 vs 33498 ± 2688). Sonuçta paroksetinin hem akut hem de kronik tedavisinde NO üretim ve nNOS ekspresyonunda azalmaya seconder plazma NO deriveleri ve kavernoöz sinir stimülasyonuna ICP cevapta azalma saptanmış. Bu çalışmada uygulanan kronik paroksetin tedavisinde nNOS azalırken eNOS da değişiklik saptanmaması, gelişmekte olan knock-out sıçanlar gibi değil, seksüel gelişimini tamamlamış matür farelerle çalışılmış olmasından olabileceği düşünülmüş (112). Diğer yandan, eNOS' taki yükselmeme paroksetin tedavisinin eNOS' un kompensatuar yükselmesini baskılayıcı etkisinin de olabileceğini akla getirmektedir. Paroksetinin erektil fonksiyon üzerine olan inhibitör etkisi, hem NOS aktivitesinin inhibisyonuna hemde penil dokuda nNOS ekspresyonunda azalmaya bağlı olabileceği vurgulanmış (112). Bizim çalışmamızda da nNOS düzeyleri korpus kavernosum ve sinir dokusunda azalırken, tadalafille kombine tedavi bu yan etkiden ELİSA homojenatlarında tamamen koruduğu; immunohistokimyasal boyama da ise sinir dokusunda tamamen koruduğu, korpus kavernosumda ise kısmen koruduğu saptanmıştır. ELİSA homojenatlarında eNOS ve iNOS düzeylerinin paroksetin tedavisiyle arttığı, tadalafille kombine kullanımda ise bu artışın olmadığını saptadık. iNOS düzeyleri ise immunohistokimya analizinde hiçbir tedaviden etkilenmemiştir.

Kadıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada paroksetin, EFS ile indüklenmiş relaksasyonu, bir NOS inhibitörü olduğu bilinen L-NAME ile benzer etkiyle inhibe ettiği saptanmış. Bu relaksasyon inhibisyonunda NO sentezinin mi inhibe edildiği yoksa NO sentezlenip salınımının mı inhibe edildiği ayırt edilememiş. Ayrıca eNOS'a farmakolojik yollarla müdahale ve etki edilemediği için sadece nNOS mu yoksa nNOS'la birlikte eNOS inhibisyonu da yapıp yapmadığı anlaşılamamış. Diğer taraftan, sertralin ve fluoksetinin ise NO veya NO benzeri relaksan faktör salınımını sağlayıp EFS ile indüklenmiş relaksasyonu artırdığı saptanmış (114).

Angula ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada kavernoza sinir stimülasyonu yapıp ICP ölçümlerinde, paroksetin tek olarak uygulandığında kontrol grubuna göre anlamlı derecede ICP'de azalma, vardenafil tek olarak uygulandığında kontrol grubuna göre anlamlı derecede ICP'de artma; paroksetinle vardenafil birlikte uygulandığında ise kontrolle benzer ICP yanıtları alındığı görülmüş (122).

Fakat mevcut bilgilere göre vardenafil bir PDE5 inhibitörü ve cGMP nin yıkılmasını engelleyerek dokudaki seviyesini artırmaktadır. Paroksetinin NO üretimi veya salınımını inhibe ettiği ve vardenafilinde paroksetinin erektil fonksiyon üzerine olan yan etkisini geri getirdiği düşünüldüğünde, problemin NO/cGMP yolağında olabileceği akla gelmektedir. 112 numaralı çalışmada paroksetinin kronik kullanılmasında plazma nitrit + nitrat düzeylerinde %61 oranında düşme saptanmış olmasına rağmen NO deriveleri tamamen yok olmamıştı. Az da olsa mevcut NO çözünür guanilat siklazı aktive edip cGMP oluşması ve bir PDE5 inhibitörü de az da olsa mevcut cGMP nin yıkılmasını engellediğinde dokuda cGMP yeterli düzeyde birikebileceği ve erektil fonksiyon normal işlevini görebileceği düşünülmektedir. Kassar ve arkadaşlarının yaptığı essitalopram çalışmasında ise erektil fonksiyon üzerine olan inhibitör etkinin NADPH oksidaz ve reaktif oksijen metabolitlerindeki artışa bağlı NO biyoyararlanımdaki azalmanın sebep olabileceği bulunmuştur (123). Diğer akla gelen konu ise, çözünür guanilat siklazın NO dışı başka bir madde veya mekanizmayla aktive olmasıdır. Bu fizyolojik çalışmayla gösterilen paroksetinin sexüel disfonksiyon üzerine olan yan etkisinin bir PDE5 inhibitörü olan vardenafil ile geri döndürülebilirliğini, biz kronik tedavi sonrası moleküler bazda olan değişikliklerin bir kısmını göstererek desteklemiş olmamızla birlikte, hala hangi yolak ve mekanizmayla bu etkiyi yaptığını aydınlatmak için ileri çalışma ve deneylere ihtiyaç vardır.

6 – SONUÇ

Tüm dünya genelinde psikolojik hastalıkların artmasına sekonder yaygın olarak kullanılan SSRI' lardan biri olan paroksetinin erektil disfonksiyon yan etkisi, günlük preparatları mevcut olan PDE5 inhibitörü tadalafil tarafından önlenebileceği ve hastalara kaliteli bir yaşam imkanı sunabileceği düşünülmektedir.

7 - KAYNAKLAR

1. Montague DK, Barada JH, Belker AM et al. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. The American Urological Association. J Urol 1996; (156): 2007-2011
2. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED Jr, et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. J Sex Med 2010; 7(4 Pt 2): 1598- 607.
3. Lewis RW. Epidemiology of sexual dysfunction in Asia compared to the rest of the world. Asian J Androl 2011; 13(1): 152- 8.
4. Bayraktar Z, Atun I. Prevalence of self-reported erectile dysfunction among urological cases in Turkish men. Urol J 2011; 8(3): 214- 21.
5. Zajecka J., Mitchell S. and Fawcett J. Treatment- emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measured with the Rush Sexual Inventory. Psychopharmacol. Bull. 1997; (33): 755- 760.
6. Labbate L.A., Grimes J., Hines A. et al. Sexual dysfunction induced by serotonin reuptake antidepressants. J. Sex. Marital Ther. 1998; (24): 3- 12.
7. Rothschild A.J. Selective serotonin reuptake inhibitor- induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. Am. J. Psychiatry 1995; (152): 1514- 1516.
8. Kennedy S.H., Eisfeld B.S., Dickens S.E., Bacchioni J.R. and Bagby R.M. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. J. Clin. Psychiatry 2000; (61): 276- 281.
9. Arias F., Padin J.J., Rivas M.T. and Sanchez A. Sexual dysfunctions induced by serotonin reuptake inhibitors. AtencioÂn Primaria 2000; (26): 389- 394.
10. Finkel M.S., Pollock B.G. and Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. Psychopharmacol. Bull. 1996; (32): 653- 658
11. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 2005; 32(4): 379- 95
12. Ankaralı S. Ereksiyon Fizyolojisi. Turkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2013; 6(2): 1- 6
13. Devine CJ, Angermeier KW. Anatomy of the penis and the male perineum. AUA Update Series 1994; 13 (2,3): 10- 23.
14. Alp T, Kadioğlu A. Erkek seksüel disfonksiyonu. Androloji Serisi-1, 1. Baskı 2000: 31- 2.
15. Droupy S, Benoit G, Giuliano F, Jardin VA. Penile arteries in humans. Origin–distribution– variations. Surg Radiol Anat 1997; 19(3): 161- 7.

16. Hanyu S. Morphological changes in penile vessels during erection: The mechanism of obstruction of arteries and veins at the tunica albuginea in dog corpora cavernosa. *Urol Int* 1988; 43(4): 219- 24.
17. Lepor H, Gregerman M, Crosby R, Mostofi FK, Walsh PC. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: A detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol* 1985; 133(2): 207- 12.
18. Wagner, CK, and Clemens LG. Projections of the paraventricular nucleus of the hypothalamus to the sexually dimorphic lumbosacral region of the spinal cord. *Brain Res* 1991; 539(2): 254- 62.
19. Argiolas A, Melis MR. Oxytocin-induced penile erection. Role of nitric oxide. *Adv Exp Med Biol* 1995; (395): 247- 54.
20. Buijs RM. Intra and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. Pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord. *Cell Tissue Res* 1978; 192(3): 423- 35.
21. Murphy MR, Seckl JR, Checkley SA, Lightman SL. Changes in oxytocin and vasopressin secretion during sexual activity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65(4): 738- 41.
22. Marson L, McKenna KE. CNS cell groups involved in the control of the ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles: a transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *J Comp Neurol* 1996; 374(2): 161- 79.
23. Oomura Y, Yoshimatsu H and Aou S. Medial preoptic and hypothalamic neuronal activity during sexual behavior of the male monkey. *Brain Res* 1983; 266(2): 340- 3.
24. Sato Y, Christ GJ, Horita H, Adachi H, Suzuki N and Tsukamoto T. The effects of alterations in nitric oxide levels in the paraventricular nucleus on copulatory behavior and reflexive erections in male rats. *J Urol* 1999; 162(6): 2182- 5.
25. Drago F, Busa L, Benelli A, Bertolini A. Acute low doses of melatonin stimulate rat sex behavior: the role of serotonin neurotransmission. *Eur J Pharmacol* 1999; 385(1): 1- 6.
26. Giuliano F. Neurophysiology of erection and ejaculation. *J Sex Med.* 2011; 8(Suppl 4): 310- 5.
27. Shin MS, Ko IG, Kim SE, Kim BK, Kim CJ, Kim DH, et al. Effect of vardenafil on nitric oxide synthase expression in the paraventricular nucleus of rats without sexual stimulation. *Andrologia* 2012; 44(Suppl 1): 56- 67.
28. Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev* 2011; 63(4): 811- 59.
29. Giuliano F and Rampin O. Central neural regulation of penile erection. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(5): 517- 33.

30. Martinez-Salamanca JI, Martinez-Ballesteros C, Portillo L, Gabancho S, Moncada I, Carballido J. Physiology of erection. *Arch Esp Urol* 2010; 63(8): 581- 8.
31. Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocr Rev* 2001; 22(3): 342- 88.
32. Lue TF, Tanagho EA. Hemodynamics of erection. In: Tanagho EA, Lue TF, McClure RD eds. *Contemporary Management of Impotence and Infertility*. Baltimore: MD, Williams and Wilkins ; 1988: 28- 38
33. Giuliano F, Bernabe J, Jardin A and Rousseau JP. Antierectile role of the sympathetic nervous system in rats. *J Urol* 1993; 150(2 Pt 1): 519- 24.
34. Somlyo AP and Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and nonmuscle myosin II. *J Physiol* 2000; 522(Pt 2): 177.
35. Rampin O. Neural control of erection. *J Soc Biol* 2004; 198(3): 217- 30.
36. Moreland RB, Goldstein I, Traish A. Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Life Sci* 1998; 62(20): 309- 18.
37. Traish AM, Goldstein I, and Kim NN . Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 52(1): 54- 70.
38. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151(1): 54- 61.
39. Chew KK, Bremner A, Stuckey B, Earle C, Jamrozik K. Is the relationship between cigarette smoking and male erectile dysfunction independent of cardiovascular disease? Findings from a populationbased cross-sectional study. *J Sex Med* 2009; 6(1): 222- 31.
40. Bal K, Oder M, Sahin AS, Karataş CT, Demir O, Can E, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction. *Urology* 2007; 69(2): 356- 60.
41. Andersen ML, Santos-Silva R, Bittencourt LR, Tufik S. Prevalence of erectile dysfunction complaints associated with sleep disturbances in Sao Paulo, Brazil: a population-based survey. *Sleep Med* 2010; 11(10): 1019-24.
42. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population- based study. *Eur Urol* 2002; 41(3): 298- 304.
43. Doumas M, Tsakiris A, Douma S, Grigorakis A, Papadopoulos A, Hounta A, et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects. *J Androl* 2006; 27(3): 469- 77.

44. Hebert K, Anand J, Trahan P, Delgado M, Greene J, Julian E, et al. Prevalence of erectile dysfunction in systolic heart failure patients in a developing country: Tbilisi, Georgia, Eastern Europe. *J Sex Med* 2010; 7(12): 3991- 6.
45. Mehraban D, Naderi GH, Yahyazadeh SR, Amirchaghmaghi M. Sexual dysfunction in aging men with lower urinary tract symptoms. *Urol J* 2008; 5(4): 260- 4.
46. Cho BL, Kim YS, Choi YS, Hong MH, Seo HG, Lee SY, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in primary care: results of a Korean study. *Int J Impot Res* 2003; 15(5): 323- 8.
47. Wong SY, Leung JC, Woo J. Sexual activity, erectile dysfunction and their correlates among 1,566 older Chinese men in Southern China. *J Sex Med* 2009; 6(1): 74- 80.
48. Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990; 6(4): 771- 95.
49. Albersen M, Orabi H, Lue TF. Evaluation and treatment of erectile dysfunction in the aging male: a mini-review. *Gerontology* 2012; 58(1): 3- 14.
50. Akkuş E. Temel üroloji. Anafarta B, Arıkan N, Bedük Y. Erektıl Disfonksiyon Epidemiyoloji, Fizyopatoloji ve Tanı. 4. Baskı. 2011: p. 1104- 26.
51. Tellaloglu S. Erkek Seksüel Disfonksiyonu: Nobel tip kitapevi, 2000; (1): 42- 6.
52. Hoesl CE, Woll EM, Burkart M, Altwein JE. Erectile dysfunction (ED) is prevalent, bothersome and underdiagnosed in patients consulting urologists for benign prostatic syndrome (BPS). *Eur Urol* 2005; 47(4): 511- 7.
53. Uluocak N, Sanli O, Gul H. A population based epidemiological study on benign prostatic obstruction in a suburban district of Istanbul. *Turkish J Urol* 2009; 35(1): 170- 9.
54. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4(5): 473- 85.
55. Schmidt HM, Hagen M, Kriston L, Soares- Weiser K, Maayan N, Berner MM. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD003546. doi: 10.1002/14651858.CD003546.pub3.
56. Manolis A, Doumas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14(4): 285- 92.
57. Ekman E, Hägg S, Sundström A, Werkström V. Antihypertensive drugs and erectile dysfunction as seen in spontaneous reports, with focus on angiotensin II type 1 receptor blockers. *Drug Healthc Patient Saf* 2010; 2(3): 21- 5.
58. Johnsen E, Kroken R, Løberg EM, Kjelby E, Jørgensen HA. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in male psychotic inpatients: a cross-sectional study. *Adv Uro* 2011;2011: 686924. doi: 10.1155/2011/ 686924.

59. Pu HF, Wang SW, Tseng CI, Huang HL, Lin CW, Hsu JM, et al. Mechanisms of digoxin and digitoxin on the production of corticosterone in zona fasciculata-reticularis cells of ovariectomized rats. *J Cell Biochem* 2006; 97(2): 303- 13.
60. Jern P, Gunst A, Sandnabba K, Santtila P. Are early and current erectile problems associated with anxiety and depression in young men? A retrospective self-report study. *J Sex Marital Ther* 2012; 38(4): 349- 64.
61. Yüksel N. Paroksetinin Nörofizyolojik Etkileri ve Klinik Farmakolojisi. *Klinik Psikiyatri* 2007; 10(Ek 1): 9- 16
62. Stewart AL, J. W. *Measuring Function and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach*. Durham and London. Duke University Press 1992: 1992.
63. Karacan I, Goodenough DR, Shapiro A. Erection cycle during sleep in relation to dream anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1966; (15): 183.
64. Karacan I, Goodenough DR, Shapiro A. Clinical value of nocturnal erection in the prognosis and diagnosis of impotence. *Med Aspects Hum Sex* 1970; (4): 27.
65. Ogrinc FC, Linear OI. Evaluation of real-time RigiScan monitoring in pharmacological erection. *J Urol* 1995; (154): 1356.
66. Allen RP, Engel RM, Smolev JK. Comparison of duplex US and NPT in evaluation of impotence. *J Urol* 1994; (51): 1525.
67. Kirkeby HJ, Poulsen EU, Petersen T. Erectile dysfunction in multipl sclerosis. *Neurology* 1988; (38): 1366.
68. Patel U, Lees WR. *Pharmacological testing: Doppler*. Ed: Carson C, Kirby R, Goldstein I: *Textbook of ED*: Isis Medical Media, 1999: 209.
69. Campbell- Walsh Üroloji. Erektel Disfonksiyon Değerlendirilmesi ve Yönetimi. 10. Baskı, Bölüm 24. p738- 747.
70. European Association of Urology. *Male Sexual Dysfunction- Update March 2013*. p17- 27
71. Morales A, Condra M, Owen JA. Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence? Results of a controlled trial. *J Urol* 1987; (137): 1168- 1172.
72. Oral agents: first line therapy for erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002; (suppl)1: 12- 18.

73. Heaton JPW. Key issues from the clinical trials of apomorphine SL. *World J Urol* 2001; (19): 25-31.
74. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, Mc Vary K et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7(1 Pt 2): 524- 40.
75. Metin A. Sertleşme bozukluğunun güncel medikal tedavisine kısa bir bakış. *Androloji Bülteni* 2012; (50): 149- 53.
76. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, Mon torsi F, Kadioglu A, Fraige F, et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomised controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 279- 84.
77. Sperling H, Gittelman M, Norenberg C, Ulbrich E, Ewald S. Efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation fort he treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions:an integrated analysis of two pivotal trials. *J Sex Med* 2011; 8(1); 261-71.
78. Sanford M. Vardenafil orodispersible tablet. *Drugs* 2012; 72(1): 87- 98.
79. Debruyne FM, Gittelman M, Sperling H, Bömer M, Beneke M. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials fort he orodispersible and film coated tablet formulations. *J Sex Med* 2011; 8(10): 2912- 3.
80. Porst H, Glina S, Ralph D, Zeigler H, Wong DG, Woodward B. Durability of response following cessation of tadalafil taken once daily as treatment for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7(10): 3487- 94.
81. Yüksel İ, Özdedeli K. Erektıl disfonksiyon medikal tedavisinde yeni fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri. *Androloji Bülteni* 2012; (50): 154- 8.
82. Jung J, Choi S, Cho SH, Ghim JL, Hwang A, Kim U, et al. Tolerability and pharmacokinetics of avanafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor; a single and multiple, double blind, randomised, placebo controlled, escalation study in healty Korean male volunteers. *Clin Ther* 2010; 32(6): 1178-87.
83. Goldstein I, McCullough AR, Jones LA, Hell- strom WJ, Bowden CH, Didonato CH, et al. A randomized, double blind, placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012; 9(4): 1122- 33.
84. Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, Karlin GS, Bowden CH, Peterson CA, et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(9): 843- 52.
85. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB, Damião R, Rocha LC, Jardim CR, et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: aphase III clinical trial. *J Sex Med* 2010; 7(5): 1928- 36.

86. Park HJ, Choi HK, Ahn TY, Park JK, Chung WS, Lee SW, et al. Efficacy and safety of oral mirodenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men in Korea: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *J Sex Med* 2010; 7(8): 2842- 50.
87. Ding H, Du W, Wang H, Zhang L, Wang Z, Du C, et al. Efficacy and safety of udenafil for erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Urology* 2012; 80(1): 134- 9.
88. Moon du G, Yang DY, Lee CH, Ahn TY, Min KS, Park K, et al. A therapeutic confirmatory study to assess the safety and efficacy of Zydena (udenafil) for the treatment of erectile dysfunction in male patients with diabetes mellitus. *J Sex Med* 2011; 8(7): 2048- 61.
89. Zhao C, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Park NC, Lee SW, et al. Efficacy and safety of once daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60(2): 380- 7.
90. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Razzoli E, Rossi A, Fusco F. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med* 2008; 25(2): 138- 46.
91. Dadkhah F, Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SY, Lashay A, Amini E. Atorvastatin improves the response to sildenafil in hypercholesterolemic men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil. *Int J Import Res* 2010; 22(1): 51- 60.
92. Corona G, Mondaini N, Ungar A. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in erectile dysfunction; the proper drug for the proper patient. *J Sex Med* 2011; 8(12): 3418- 32.
93. Vardi Y, Seans de Tejada Í. Functional and radiologic evidence of vascular communication between the spongiosal and cavernosal compartments of the penis. *Urology* 1997; (49): 749- 52.
94. Padma-nathan H, Goldstein I, Payton T et al and MUSE Study group. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral Alprostadil. Medicated urethral system for erection (MUSE). *N Eng J Med* 1997; (336): 1- 7.
95. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet* 1982; (2): 938.
96. Brindley GS. Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psychiatry* 1983; (143): 332- 337.
97. Porst H. Current perspectives on intracavernosal pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000; (12): 91- 100.
98. Moul jw, McLeod DG. Negative pressure devices in the explanted prosthesis population. *J urol* 1989; (42): 729- 731.
99. Vrijhof HJ, Delaere KP. Vacuum constriction devices in erectile dysfunction: Acceptance and effectiveness in patients with impotence of organic or mixed aetiology. *Br J urol* 1994; (74): 102-104.
100. Sharaby JS, Benet AE, Melman A. Penile revascularisation. *Urol Clin North Am* 1995; (22): 821- 832.

101. Lewis RW. Long term results of penile prosthetic implants. *Urol Clin North Am* 1995; (22): 847-856.
102. Kessler RC, Demler O, Frank RG, et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med*. 2005; (352): 2515- 523.
103. Zuvekas SH. Prescription drugs and the changing patterns of treatment for mental disorders, 1996-2001. *Health Aff (Millwood)*. 2005; (24): 195- 205.
104. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; (66): 848- 56.
105. Cherry DK, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2005 summary. *Adv Data* 2007: 1-39.
106. IMS Health. IMS National Prescription Audit PLUS. Available at: http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/2010_Top_Therapeutic_Classes_by_RX.pdf. Accessed May 15, 2013.
107. The IMS Institute for Healthcare Informatics. The Use of Medicines in the United States: Review of 2011. Available at: http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/IHII_Medicines_in_U.S_Report_2011.pdf. Accessed May 15, 2013.
108. Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology*. 2007; (69): 185 e5-185 e7.
109. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, et al. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril*. 2010; (94): 1021- 1026.
110. Koyuncu H, Serefoglu EC, Yencilek E, et al. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. *Int J Impot Res*. 2011; (23): 257- 261.
111. Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *J Urol*. 2008; (180): 2124- 2128.
112. Angulo J, Peiro C, Sanchez-Ferrer CF, et al. Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue. *Br J Pharmacol*. 2001; (134): 1190- 1194.

113. Gocmez SS, Utkan T, Gacar N, Sarioglu Y. Chronic administration of fluoxetine impairs neurogenic and endothelium-dependent relaxation of the rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 2011; (670): 224- 228.
114. Kadioglu M, Muci E, Ozyavuz R, et al. Paroxetine inhibited the relaxations induced by EFS in mice corpus cavernosum: is it a NOS inhibition? *Fundam Clin Pharmacol.* 2010; (24): 55- 61.
115. Luo L, Tan RX. Fluoxetine inhibits dendrite atrophy of hippocampal neurons by decreasing nitric oxide synthase expression in rat depression model. *Acta Pharmacol Sin.* 2001; (22): 865- 870.
116. Hull E.M., Lorrain D.S., Du J., Matuszewich L., Lumley L.A., Putnam S.K. and Moses J. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behav. Brain Res.* 1999; (105): 105- 116.
117. Clement P, Pozzato C, Heidbreder C, Alexandre L, Giuliano F, Melotto S. Delay of ejaculation induced by SB-277011, a selective dopamine D3 receptor antagonist, in the rat. *J Sex Med* 2009; (6): 980- 8.
118. Yonezawa A, Yoshizumi M, Ise SN, Watanabe C, Mizoguchi H, Furukawa K, Tsuru H, Kimura Y, Kawatani M, Sakurada S. Synergistic actions of apomorphine and mchlorophenylpiperazine on ejaculation, but not penile erection in rats. *Biomed Res* 2009; (30): 71– 8.
119. Burnett A.L., Nelson R.J., Calvin D.C., Liu J.X., Demas G.E., Klein S.L., Kriegsfeld L.J., Dawson,V.L., Dawson T.M. & Snyder S.H. Nitric oxide dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Mol. Med.* 1996; (2): 288- 296.
120. Greenblatt, D.J., Von Moltke, L.L., Harmatz, J.S. and Shader, R.I. Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochrome P450. *J. Clin. Psychiatry* 1998; (59, Suppl 15): 19- 27.
121. Preskorn, S.H. Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly. *Am. J. Med.* 1993; (94): 2- 12.
122. Angulo J, Bischoff E, Gabancho S et al. Vardenafil reverses erectile dysfunction induced by paroxetine in rats. *International Journal of Impotence Research* 2003; (15): 90- 93.
123. Kassan M., Lasker GF., Serefoglu EC et al. Chronic Escitalopram Treatment Induces Erectile Dysfunction by Decreasing Nitric Oxide Bioavailability Mediated by Increased Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase Activity and Reactive Oxygen Species Production. *Urology* 82, 2013: 82(5); 1188.e1- 1188.e7